

**Che prospettive ci sono all'orizzonte  
per affrontare i bisogni insoddisfatti  
sul tema del SCCHN  
ricorrente/metastatico?**

# Disclaimer

- *I docenti possono parlare di prodotti non approvati o di utilizzi non approvati dei prodotti approvati; queste situazioni possono riflettere lo stato di approvazione in una o più giurisdizioni*
- *La facoltà che si occupa della presentazione è stata assistita da USF Health e touchIME al fine di garantire che vengano divulgati eventuali riferimenti fatti a usi non indicati in etichetta o non approvati.*
- *Nessuna approvazione da parte di USF Health e touchIME di prodotti non approvati o utilizzi non approvati è espressa o implicita qualora tali prodotti o utilizzi siano citati nelle attività di touchIME e USF Health*
- *USF Health e touchIME declinano qualsiasi responsabilità per errori e omissioni*

# Esigenze terapeutiche non soddisfatte per i pazienti con SCCHN ricorrente/metastatico

**Dott. Aline Chaves**

Oncologo medico e  
Direttore del DOM Oncology Group,  
Divinópolis, Brasile





**Qual è l'attuale standard di cura per i  
pazienti affetti da R/M SCCHN?**

# SOC attuale per i pazienti con R/M SCCHN

## Linee guida NCCN<sup>1</sup>

### Regimi preferiti\*

Regimi di prima linea

- Pembrolizumab/platino (cisplatino o carboplatino)/5-FU
- Pembrolizumab (per tumori che esprimono PD-L1 con CPS  $\geq 1$ )

Regimi della linea successiva

- Nivolumab o pembrolizumab (se la progressione della malattia durante o dopo la terapia con platino e non utilizzata in precedenza)

### Altri regimi\*

- Cetuximab/platino (cisplatino o carboplatino)/5-FU

La scelta della terapia sistemica dovrebbe essere individualizzata in base alle caratteristiche del paziente (es. PS, obiettivi della terapia)

## Linee guida EHNS - ESMO- ESTRO e adattamento panasiatico<sup>2,3</sup>

### Regimi standard\*

Nessun ChT a base di platino durante gli ultimi 6 mesi

PD-L1 positivo

- Monoterapia con pembrolizumab
- Pembrolizumab più platinum/5-FU

PD-L1 sconosciuto

- Pembrolizumab più platinum/5-FU

PD-L1 negativo

- Platinum/5-FU/cetuximab.

Pretrattato con ChT a base di platino all'interno dell'ultimo 6 mesi

IO-naive

- Nivolumab o pembrolizumab

IO precedente

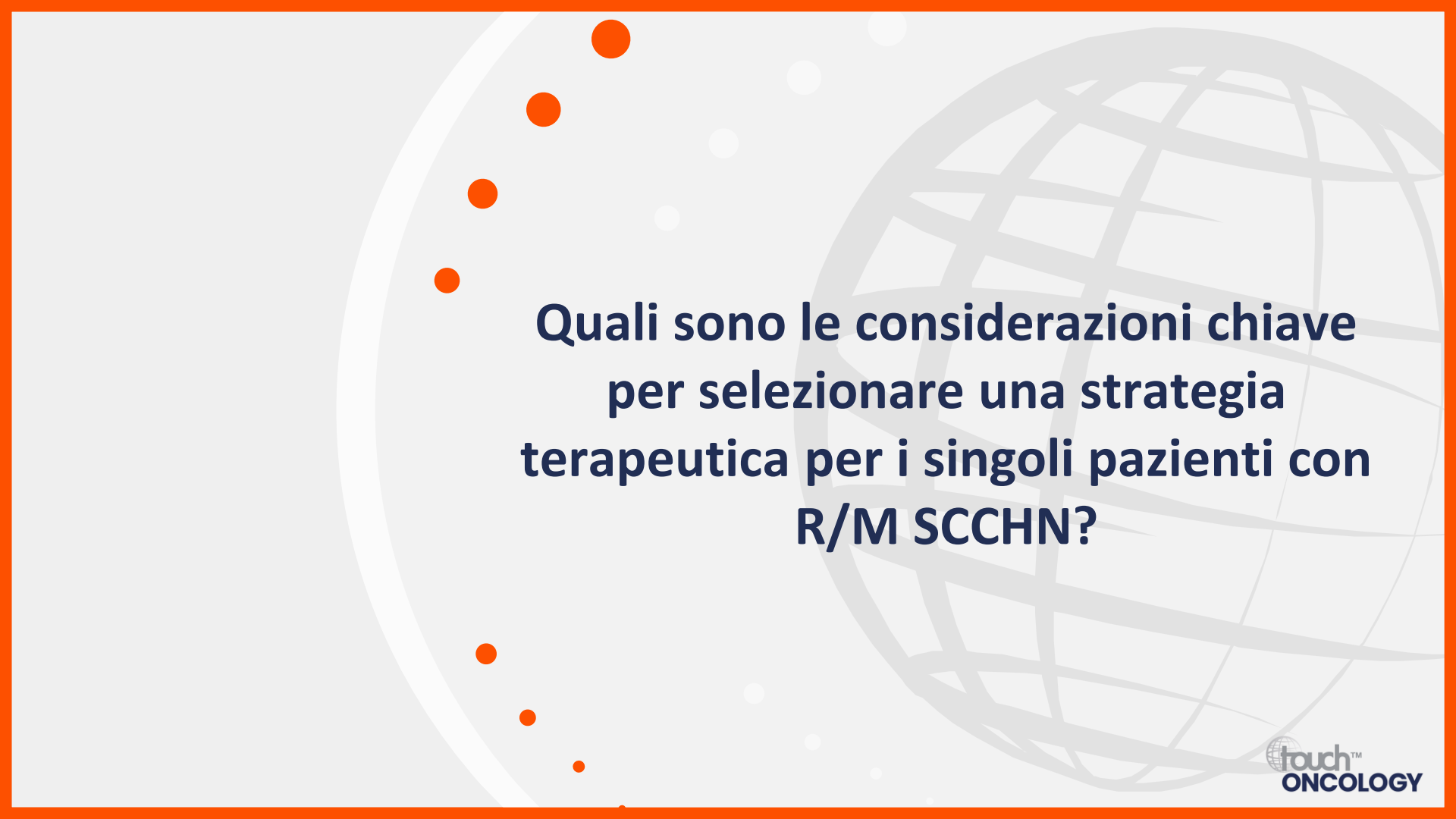
- Taxano o metotrexato o cetuximab e/o BSC

\*Le linee guida includono opzioni terapeutiche alternative.

5-FU, 5-fluorouracile; BSC, migliore terapia di supporto; ChT, chemioterapia; CPS, punteggio positivo combinato; EHNS, European Head and Neck Society; ESMO, European Society for Medical Oncology; ESTRO, European Society for Radiotherapy and Oncology; IO, immunoterapia; NCCN, Rete nazionale completa contro il cancro; PD-L1, ligando di morte cellulare programmata 1; PS, stato delle prestazioni; R/M SCCHN, carcinoma a cellule squamose ricorrente o metastatico della testa e del collo; SOC, standard di cura.

1. NCCN. Tumori della testa e del collo. V2.2024. Disponibile su: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf) (accesso a gennaio 2024);

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



**Quali sono le considerazioni chiave  
per selezionare una strategia  
terapeutica per i singoli pazienti con  
R/M SCCHN?**

# Fattori da considerare quando si prendono decisioni terapeutiche

Patologia della malattia<sup>1</sup>

Carico tumorale<sup>2,3</sup>

Sito del tumore<sup>1,2</sup>

Aggressività della malattia<sup>1</sup>

Sensibilità/resistenza al platino<sup>2</sup>

Espressione PD-L1<sup>2,3</sup>

**Caratteristiche della malattia**

Età<sup>1</sup>

Stato funzionale<sup>2</sup>

Comorbidità<sup>1,3</sup>

Desideri del paziente<sup>2</sup>

Carico dei sintomi<sup>2,3</sup>


Cronologia del trattamento<sup>2</sup>

Controindicazione al 5-FU<sup>3</sup>

**Fattori del paziente**

5-FU, 5-fluorouracil; PD-L1, ligando di morte cellulare programmata 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.



**Quali sono alcune delle sfide da gestire quando si trattano i pazienti con il regime EXTREME?**



# Eventi avversi associati al regime EXTREME\*



Il componente fluorouracile del regime EXTREME è associato a mucosite e diarrea<sup>1,2</sup>

Eventi avversi di grado 3 o 4 con regime EXTREME (> 5%)<sup>3</sup>

Neutropenia

Trombocitopenia

Anemia

Reazioni cutanee

Leucopenia

Ipokaliemia

Eventi cardiaci



Dati reali<sup>4</sup>

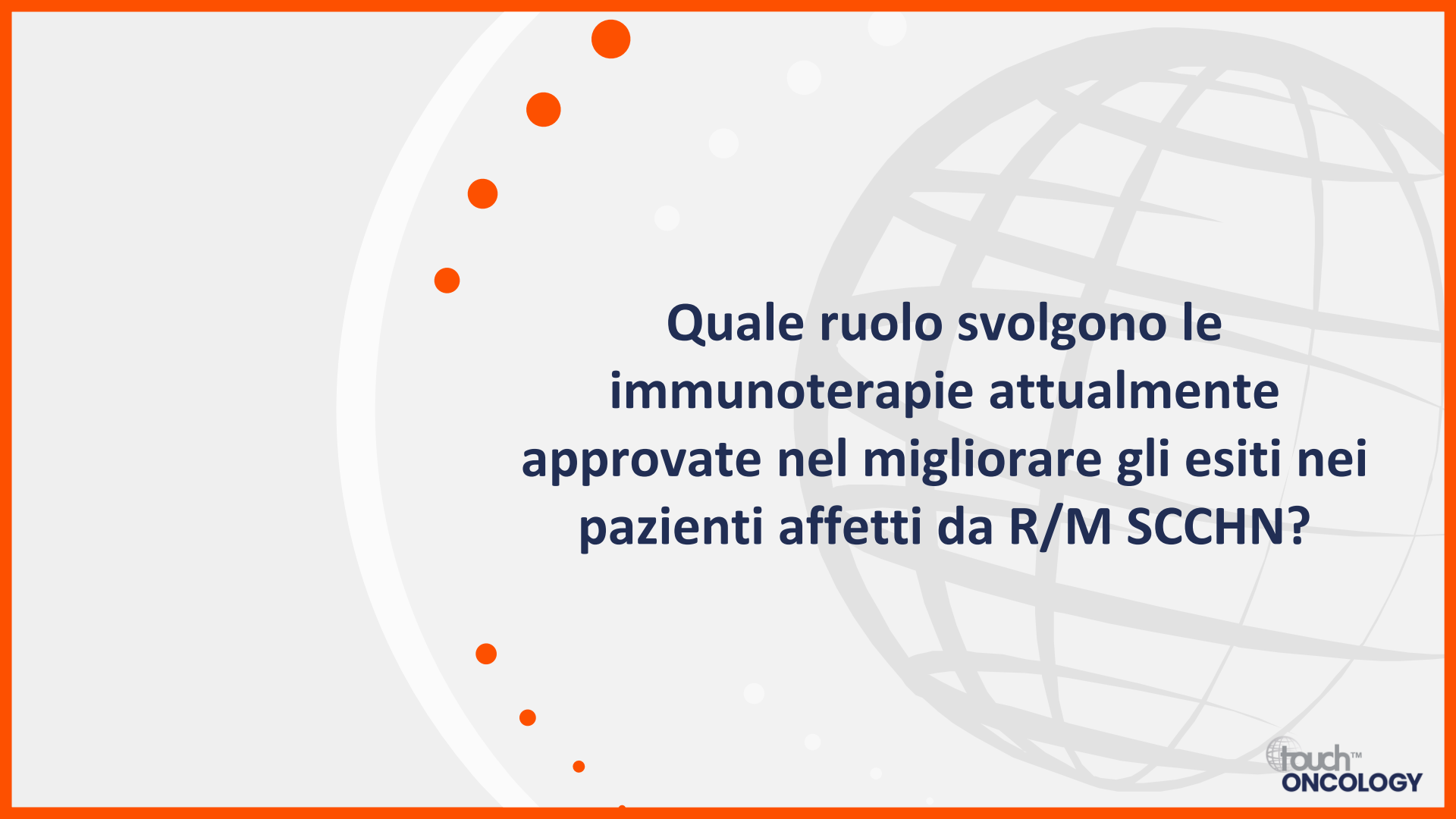
Il 65%

dei pazienti che hanno ricevuto il regime EXTREME hanno riferito di essere “un po’”, “abbastanza” o “decisamente molto” infastiditi dagli effetti collaterali del trattamento

\*Cetuximab + platino + 5-FU.  
5-FU, 5-fluorouracile

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.



**Quale ruolo svolgono le  
immunoterapie attualmente  
approvate nel migliorare gli esiti nei  
pazienti affetti da R/M SCCHN?**

# Risultati a lungo termine con ICI per R/M SCCHN

Studio



KEYNOTE-048<sup>1</sup>

CheckMate 141<sup>2</sup>

Agenti  
in studio



**Pembrolizumab vs  
Regime EXTREME\***

**Pembrolizumab + ChT vs regime  
EXTREME\***

**Nivolumab vs scelta dello sperimentatore**

Principali risultati  
di efficacia



**PD-L1 CPS ≥20**

- OS mediana: **14,9** mos vs **10,8** mos
- ORR: **23,3%** vs **36,1%**

**PD-L1 CPS ≥1**

- OS mediana: **12,3** mos vs **10,4** mos
- ORR: **19,1%** vs **34,9%**

**Popolazione totale**

- OS mediana: **11,5** mos vs **10,7** mos
- ORR: **16,9%** vs **36,0%**

**PD-L1 CPS ≥20**

- OS mediana: **14,7** mos vs **11,1** mos
- ORR: **43,7%** vs **38,2%**

**PD-L1 CPS ≥1**

- OS mediana: **13,6** mos vs **10,6** mos
- ORR: **37,2%** vs **35,7%**

**Popolazione totale**

- OS mediana: **13,0** mos vs **10,7** mos
- ORR: **36,3%** vs **36,3%**

- OS per 24 mesi: **20,4%** vs **3,8%**
- PFS a 24 mesi: **14,8%** vs **0%**
- ORR: **20,0%** vs **11,5%**
- DoR mediana: NR con nivolumab

Riepilogo



Con un follow-up di 4 anni, **1L pembrolizumab da solo e pembrolizumab + ChT** hanno continuato a dimostrare un beneficio in termini di sopravvivenza rispetto a cetuximab ChT nel R/M SCCHN

Con un follow-up di 2 anni, il beneficio in termini di OS con **nivolumab** è stato mantenuto rispetto alla scelta dello sperimentatore

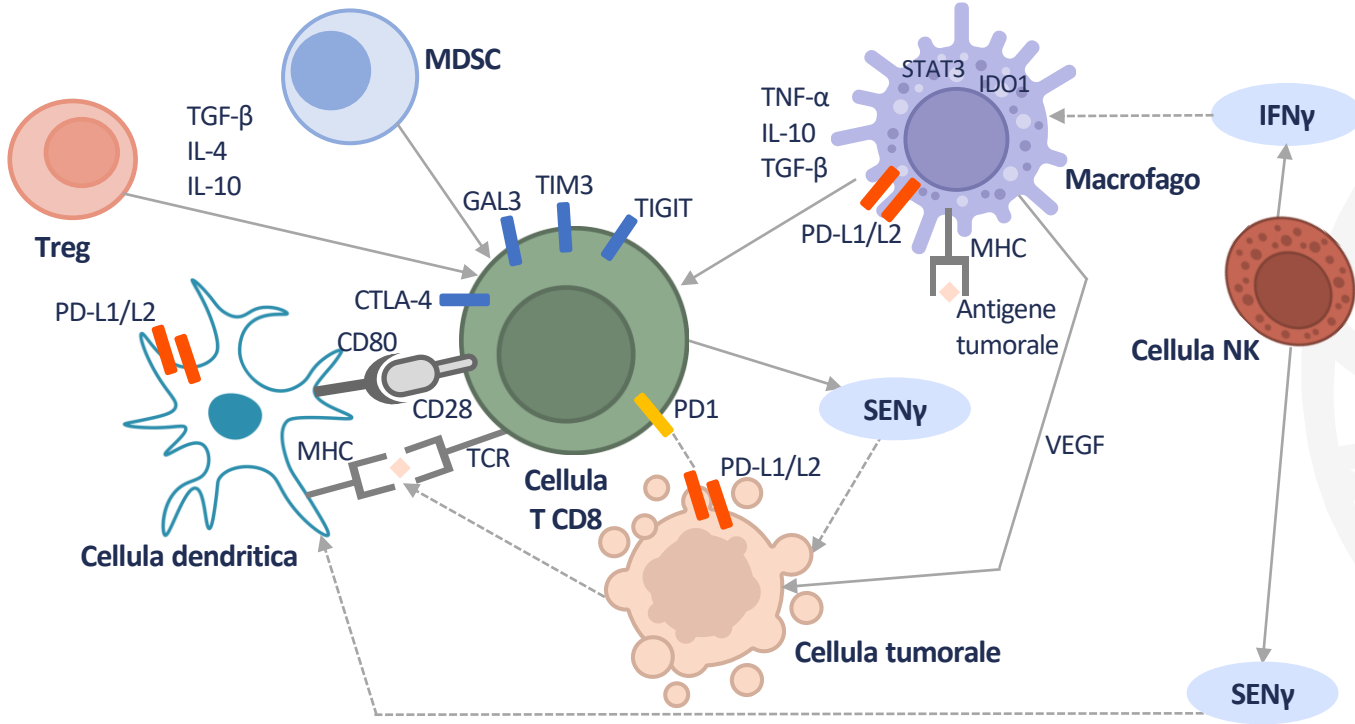
Non dovrebbero essere effettuati confronti diretti tra studi per via delle differenze nella progettazione degli studi. \*Cetuximab + platino + 5-FU.

5-FU, 5 fluorouracile; 1L, prima linea; ChT, chemioterapia; CPS, punteggio positivo combinato; DoR, durata della risposta; ICI, inibitore del checkpoint immunitario; mo, mese; NR, non raggiunto; ORR, tasso di risposta obiettiva; OS, sopravvivenza globale; PD-L1, ligando di morte cellulare programmata 1; PFS, sopravvivenza libera da progressione; R/M SCCHN, carcinoma a cellule squamose ricorrente o metastatico della testa e del collo.

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

- **Quali pazienti affetti da R/M SCCHN trarranno beneficio dal trattamento con immunoterapia con o senza chemioterapia rispetto alla sola chemioterapia?**

# Microambiente tumorale di SCCHN



CD, gruppo di differenziazione; CTLA-4, proteina 4 associata ai linfociti T citotossici; IDO1, indoleamina 2, 3-diossigenasi-1; IFN $\gamma$ , interferone gamma; IL, interleuchina; LAG3, gene di attivazione dei linfociti 3; MDSC, cellule soppressorie di derivazione mieloide; MHC, complesso maggiore di istocompatibilità; NK, assassino naturale; PD1, morte cellulare programmata 1; PD-L1/L2, ligando di morte cellulare programmata 1/2; SCCHN, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo; STAT3, trasduttore di segnale e attivatore della trascrizione 3; TCR, recettore delle cellule T; TGF- $\beta$ , fattore di crescita trasformante beta; TIGIT, immunorecettore delle cellule T con immunoglobulina e domini di motivi inibitori basati sulla tirosina dell'immunorecettore; TIM3, immunoglobulina delle cellule T mucin-3; TNF- $\alpha$ , fattore di necrosi tumorale alfa; Treg, cellula T regolatoria; VEGF, fattore di crescita dell'endotelio vascolare. Chen SMY, et al. *Mol Carcinog.* 2020;59:766–74.

# Indicazioni del trattamento futuro: strategie basate sull'immunoterapia

## Prof. Makoto Tahara

Primario del Dipartimento di Oncologia Medica della Testa e del Collo, National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Giappone





**Qual è la logica alla base di ulteriori  
opzioni terapeutiche basate  
sull'immunoterapia per il  
R/M SCCHN?**

# Esiti con ICI approvati per R/M SCCHN

## Impostazione di prima linea

Studio



KEYNOTE 048<sup>1</sup>

Trattamento



**Pembrolizumab**  
vs  
**Pembrolizumab + platino + 5-FU**  
vs  
Regime EXTREME\*

Principali risultati di efficacia



### PD-L1 CPS ≥20

- mOS: **14,9** contro 10,7 mos / **14,7** contro 11,0 mos
- mPFS: **3,4** vs 5,0 mos / **5,8** vs 5,2 mos
- ORR: **23%** vs 36%

### PD-L1 CPS ≥1

- mOS: **12,3** vs 10,3 mos / **13,6** vs 10,4 mos
- mPFS: **3,2** vs 5,0 mos / **5,0** vs 5,0 mos
- ORR: **19%** vs 35%

### Popolazione totale

- mOS: **11,6** vs 10,7 mos / **13,0** vs 10,7 mos
- mPFS: **2,3** vs 5,2 / **4,9** vs 5,1 mos
- ORR: **17%** vs 36%

## Impostazione di seconda linea

KEYNOTE 040<sup>2</sup>

**Pembrolizumab**  
vs  
Metotrexato, docetaxel o cetuximab

### Intention-to-treat

- mOS: **8,4** vs 6,9 mos

### Popolazione totale

- mPFS: **2,1** vs 2,3 mos

CheckMate 141<sup>3</sup>

**Nivolumab**  
vs  
Metotrexato, docetaxel o cetuximab

### Popolazione totale

- mOS: **7,5** vs 5,1 mos
- mPFS: **2,0** vs 2,3 mos
- ORR: **13.3%** vs 5.8%

Non dovrebbero essere effettuati confronti diretti tra studi per via delle differenze nella progettazione degli studi.

\*Cetuximab + platino + 5-FU.

5-FU, 5-fluorouracile; CPS, punteggio positivo combinato; ICI, inibitore del checkpoint immunitario; m, mediana; mos, mesi; ORR, tasso di risposta obiettiva; OS, sopravvivenza globale; PD-L1, ligando di morte cellulare programmata 1; PFS, sopravvivenza libera da progressione; R/M SCCHN, carcinoma a cellule squamose ricorrente o metastatico della testa e del collo.

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.



**Quali strategie basate  
sull'immunoterapia sono attualmente  
allo studio per il R/M SCCHN ?**

# Principali approcci immunoterapeutici in fase di sviluppo

Panorama dello sviluppo clinico in pazienti affetti da R/M SCCHN

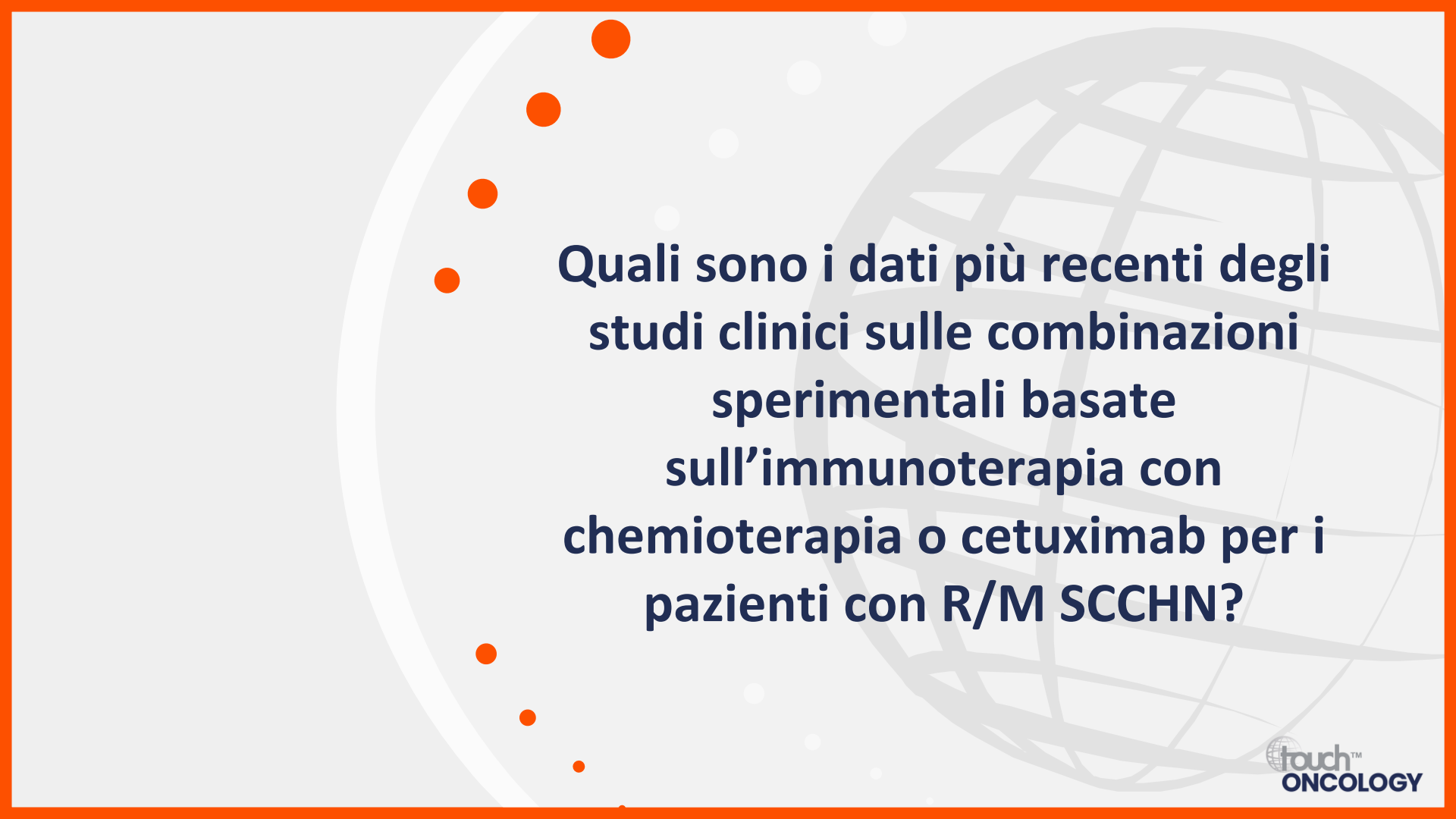
Combinazioni ICI sperimentali		Nuove strategie immunoterapeutiche					
ICI+ ChT	ICI + cetuximab <sup>3</sup>	ICI+ CTLA-4 <sup>4</sup>	ICI+ TKI	ICI+ GAL3	Terapie triple	ICI+ ADC	ICI + anticorpo bispecifico
Durvalumab+ carboplatino + paclitaxel <sup>1</sup>	Pembrolizumab+ cetuximab	Durvalumab + tremelimumab	Pembrolizumab + lenvatinib <sup>4</sup>	Pembrolizumab + eftilagimod alfa <sup>3</sup>	Durvalumab + cetuximab + monalizumab <sup>3</sup>	Pembrolizumab + enfortumab vedotin <sup>9</sup>	Pembrolizumab + petosemtamab <sup>11</sup>
Pembrolizumab+ carboplatino + paclitaxel <sup>2</sup>	Avelumab+cetuximab	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>
	Nivolumab+cetuximab		Pembrolizumab + afatinib <sup>4</sup>		Dostarlimab + belrestotug + GSK609760 <sup>8</sup>		
	Durvalumab + cetuximab		Atezolizumab + cabozantinib <sup>5</sup>				
<b>Altre terapie: modulatori delle citochine, terapia con cellule T, vaccini e virus oncolitici<sup>3,4</sup></b>							

ADC, coniugato anticorpo-farmaco; ChT, chemioterapia; CTLA-4, proteina 4 associata ai linfociti T citotossici; ICI, inibitore del checkpoint immunitario; LAG3, gene di attivazione dei linfociti 3; R/M SCCHN, carcinoma a cellule squamose ricorrente o metastatico della testa e del collo; TKI, inibitore della tirosina chinasi.

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-DraperTM, 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 Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06062420> (accesso a gennaio 2024); 9. ClinicalTrials.gov. NCT04225117 Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04225117> (accesso a gennaio 2024); 10. ClinicalTrials.gov. NCT04389632 Disponibile su:

<https://clinicaltrials.gov/study/NCT04389632> (accesso a gennaio 2024); 11. Cohen EEW, et al. Presentato alla: AACR Annual Meeting 2023, Orlando, FL, USA. 14–19 aprile 2023. Abstr. CT012; 12. Hanna GJ, et al. *Ann of Oncol* 2023;34(Suppl. 2):S582–3.



**Quali sono i dati più recenti degli studi clinici sulle combinazioni sperimentali basate sull'immunoterapia con chemioterapia o cetuximab per i pazienti con R/M SCCHN?**

# Dati più recenti per ICI più ChT per R/M SCCHN

Combinazione	Durvalumab + carboplatino + paclitaxel <sup>1</sup>	Pembrolizumab + carboplatino + paclitaxel <sup>2</sup>	Studi clinici in corso
Studio	Fase II FRAIL-IMMUNE	Fase IV: KEYNOTE-B10	
Impostazione	Trattamento di prima linea in pazienti fragili affetti da R/M SCCHN non trattabile con ChT a base di cisplatino N=64	Trattamento di prima linea di pazienti affetti da R/M SCCHN precedentemente non trattato N=92	
Principali risultati di efficacia	<ul style="list-style-type: none"> <li>mOS: 18 mesi</li> <li>OS per 24 mesi: 45%</li> <li>mPFS: 7,0 mesi</li> <li>ORR: 71%</li> <li>mDoR: 5,9 mesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mOS: 12,1 mesi <span style="float: right;">n=82</span></li> <li>OS per 12 mesi: 58%</li> <li>mPFS: 5,6 mesi</li> <li>ORR: 43%</li> <li>mDoR: 5,5 mesi</li> </ul>	
Principali risultati sulla sicurezza	<ul style="list-style-type: none"> <li>AE di grado ≥ 3: 20,3%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AE di grado ≥ 3: 71%</li> </ul>	

**La combinazione di inibitori PD-1/PD-L1 più carboplatino e paclitaxel ha dimostrato attività antitumorale e profili di tossicità tollerabili in pazienti affetti da R/M SCCHN<sup>1,2</sup>**

Non dovrebbero essere effettuati confronti diretti tra studi per via delle differenze nella progettazione degli studi.

1L, prima linea; 5-FU, fluorouracile; AE, evento avverso; ChT, chemioterapia; DoR, durata della risposta; ICI, inibitore del checkpoint immunitario; m, mediana; ORR, tasso di risposta obiettiva; OS, sopravvivenza globale; PD-1, proteina programmata della morte cellulare 1; PD-L1, ligando di morte cellulare programmata 1; PFS, sopravvivenza libera da progressione; R/M SCCHN, carcinoma a cellule squamose ricorrente o metastatico della testa e del collo.

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. Disponibile presso: <https://clinicaltrials.gov/>; studi clinici ricercabili per numero NCT (accesso gennaio 2024).

# Dati più recenti per ICI più cetuximab per R/M SCCHN

Combinazione	Pembrolizumab + cetuximab <sup>1</sup>	Avelumab + cetuximab <sup>2</sup>	Nivolumab + cetuximab <sup>3</sup>	Durvalumab + cetuximab <sup>4</sup>
Studio	Fase II NCT03082534	Fase II NCT03494322).	Fase I/II NCT03370276	Fase II NCT03370276
Impostazione	Pazienti resistenti al platino o non idonei al platino affetti da R/M SCCHN N=33	Pazienti affetti da R/M SCCHN, nessun precedente trattamento con cetuximab N=16	Trattamento di seconda linea e oltre dei pazienti affetti da R/M SCCHN N=45	Pazienti affetti da R/M SCCHN N=35
Principali risultati di efficacia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR: 45%</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR: 50%</b> n=10</li> <li>• <b>CR: 20%</b></li> <li>• <b>PR: 30%</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS per 12 mesi: 44%</b></li> <li>• <b>PFS per 12 mesi: 19%</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>mPFS: 5,8 mesi</b></li> <li>• <b>mOS: 9,6 mesi</b></li> <li>• <b>ORR: 39% (13/33)</b></li> <li>• <b>mDoR: 8,6 mesi</b></li> </ul>
Principali risultati sulla sicurezza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TRAE gravi: 15%</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>AE di grado 3: quattro pazienti</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>TRAE Grado 4: un paziente</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>16 TRAE Grado 3</b></li> </ul>

**Numerosi studi hanno dimostrato risultati coerenti e promettenti con gli inibitori PD-1/PD-L1 più cetuximab<sup>5</sup>**

Non dovrebbero essere effettuati confronti diretti tra studi per via delle differenze nella progettazione degli studi.

AE, evento avverso; DoR, durata della risposta; CR, risposta completa; ICI, inibitore del checkpoint immunitario; m, mediana; ORR, tasso di risposta obiettiva;

OS, sopravvivenza globale; PD-1, proteina programmata della morte cellulare 1; PD-L1, ligando di morte cellulare programmata 1; PFS, sopravvivenza libera da progressione; PR, risposta parziale;

R/M SCCHN, carcinoma a cellule squamose ricorrente o metastatico della testa e del collo; TRAE, AE correlato al trattamento.

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. *Cancer (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.

**Cosa possiamo imparare dai dati più recenti sulle nuove strategie basate sull'immunoterapia per i pazienti affetti da R/M SCCHN?**

# Inibitori PD-1/PD-L1 in combinazione con inibitori CTLA-4

Pazienti affetti da R/M SCCHN

Combinazione	Durvalumab (D) ± tremelimumab (T)		Nivolumab (N) + ipilimumab (I) <sup>3</sup>			
Studio	EAGLE <sup>1</sup> Fase III		KESTREL <sup>2</sup> Fase III			
Trattamento	Durvalumab di seconda linea (n=240) o durvalumab + tremelimumab (n=247) vs SoC ad agente singolo (n=249)		Durvalumab di prima linea (n=204) o durvalumab + tremelimumab (n=413) vs EXTREME* (n=206)		CheckMate 714 <sup>3</sup> Fase II	CheckMate 651 <sup>4</sup> Fase III
Principali risultati di efficacia	mOS <ul style="list-style-type: none"> <li>D: 7,6 mesi</li> <li>D + T: 6,5 mesi</li> <li>SoC: 8,3 mesi</li> </ul>		mOS <ul style="list-style-type: none"> <li>D: 9,9 mesi</li> <li>D + T: 10,7 mesi</li> <li>EXTREME: 10,3 mesi</li> </ul>		Nivolumab di prima linea + ipilimumab (PR n=159; PE n=123) vs nivolumab + placebo (PR n=82; PE n=61) ORR (PR)      ORR (PE) <ul style="list-style-type: none"> <li>N + I: 13,2%</li> <li>N: 18,3%</li> </ul>	Nivolumab di <b>prima linea</b> + ipilimumab (n=472) vs EXTREME* (n=475) mOS <ul style="list-style-type: none"> <li>N + I: 13,9 mesi</li> <li>EXTREME: 13,5 mesi</li> </ul>

Numerosi studi non hanno raggiunto il loro endpoint primario (OS/ORR) nel valutare l'efficacia dell'inibizione di CTLA-4 in combinazione con anticorpi monoclonali anti-PD-1/PD-L1 rispetto ai regimi SoC<sup>1-4</sup>

Non dovrebbero essere effettuati confronti diretti tra studi per via delle differenze nella progettazione degli studi.

\*Cetuximab + platino + 5-FU.

5-FU, 5-fluorouracile; CTLA-4, proteina 4 associata ai linfociti T citotossici; m, mediana; ORR, tasso di risposta obiettiva; OS, sopravvivenza globale; PD-1, proteina programmata della morte cellulare 1; PD-L1, ligando di morte cellulare programmata 1; PE, idoneo al platino; PR, refrattario al platino; R/M SCCHN, carcinoma a cellule squamose ricorrente o metastatico della testa e del collo; SoC, standard di cura.

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.

# Inibitore LAG3 o TKI in combinazione con ICI

Pazienti affetti da R/M SCCHN

	Inibitore LAG3	TKI			
Combinazione	Eftilagimod alfa + pembrolizumab <sup>1</sup>	Cabozantinib + atezolizumab <sup>2</sup>	Anlotinb + pembrolizumab <sup>3</sup>	Afatinib + pembrolizumab <sup>4</sup>	Lenvatinib + pembrolizumab <sup>5</sup>
Trattamento in studio	TACTI-002 Fase II	COSMIC-021 Fase Ib	NCT04999800 Fase II	Studio ALFA Fase II	LEAP-010 Fase III
Principali risultati di efficacia	Eftilagimod alfa + pembrolizumab di seconda linea (n=37)	Abozantinib + atezolizumab di seconda o terza linea (N=30)	Prima linea Anlotinb + pembrolizumab (N=15)	Seconda linea Afatinib + pembrolizumab (n=29)	Prima linea Lenvatinib + pembrolizumab (n=256) o placebo + pembrolizumab (n=255)
Principali risultati sulla sicurezza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: 30%</li> <li>• mPFS: 2,1 mesi</li> <li>• mOS: 8,7 mesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: 17%</li> <li>• mPFS: 2,9 mesi</li> <li>• mOS: 9,2 mesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: 46,7%</li> <li>• mPFS: NR</li> <li>• mOS: NR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mPFS: 4,1 mesi</li> <li>• mOS: 8,9 mesi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: 46,1% rispetto al 25,4%*</li> <li>• mPFS: 6,2 vs 2,8 mesi*</li> <li>• mOS: 15,0 rispetto a 17,9 mesi*</li> </ul>
Principali risultati sulla sicurezza	<b>AE più comuni:</b> Ipotiroidismo H (21%) Astenia (21%) Tosse (18%)	<b>TRAE più comuni:</b> Fatica (30%) Stomatite (30%) Iperensione (27%)	<b>TRAE più comuni:</b> Iperensione (25%)	<b>TRAE più comuni:</b> Eruzione cutanea (75,9%) Diarrea (58,9%) Paronichia (44,8%)	<b>TRAE di grado ≥ 3 (IA2):</b> 61,4% vs 17,8%

Non dovrebbero essere effettuati confronti diretti tra studi a causa delle differenze nel disegno degli studi.

\*Secondo il piano di analisi prespecificato, ORR e PFS vengono riportati dalla prima analisi ad interim (IA1) e OS e DOR vengono riportati dalla seconda analisi ad interim (IA2). Le date limite dei dati erano il 6 luglio 2022 per IA1 e il 30 maggio 2023 per IA2. AE, evento avverso; IA2, analisi provvisoria 2; ICI, inibitore del checkpoint immunitario; LAG3, gene di attivazione dei linfociti 3; m, mediana; NR, non raggiunto. ORR, tasso di risposta obiettiva; OS, sopravvivenza globale; PFS, sopravvivenza libera da progressione; R/M SCCHN, carcinoma a cellule squamose ricorrente o metastatico della testa e del collo; TKI, inibitore della tirosina chinasi; TRAE, AE correlato al trattamento.

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. Presentato al: Simposio multidisciplinare sui tumori della testa e del collo 2024, Phoenix, Arizona, USA. 29 febbraio-2 marzo 2024. Abstr.




# Altre nuove combinazioni tra cui gli ICI

Pazienti affetti da R/M SCCHN

Combinazione 

Studio 

Contesto 

Principali risultati di efficacia 

Principali risultati sulla sicurezza 

Combinazioni in tripletta	
Durvalumab + monalizumab + cetuximab <sup>1</sup>	Avelumab + palbociclib + cetuximab <sup>2</sup>
NCT02643550 Fase II	NCT03498378 Fase I
Prima linea n=40	Prima linea N=12
ORR: 33% mPFS: 6,9 mesi OS per 12 mesi: 59%	ORR: 41,7% mPFS: 6,5 mesi mOS: NR DCR: 75%
TRAE di grado 3 o 4: 48%	TRAE di qualsiasi grado: 100% TRAE di grado ≥ 3: 75%

Anticorpo bispecifico
BCA101 + pembrolizumab <sup>3</sup>
NCT04429542 <sup>4</sup> Fase I
Prima linea N=33
ORR: 48% n=31 • ORR (HPV-): 65% (13/20) • ORR (CPS 1–19): 50% (5/10) mPFS (HPV-): NR
TRAE di grado ≥ 3: 27%

Non dovrebbero essere effettuati confronti diretti tra studi per via delle differenze nella progettazione degli studi.

CPS, punteggio positivo combinato; DCR, tasso di controllo della malattia; HPV, papillomavirus umano; ICI, inibitore del checkpoint immunitario; m, mediana; NR, non raggiunto; ORR, tasso di risposta obiettiva; OS, sopravvivenza globale; PFS, sopravvivenza libera da progressione; R/M SCCHN, carcinoma a cellule squamose ricorrente o metastatico della testa e del collo; TRAE, evento avverso correlato al trattamento.

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. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/NCT04429542> (accesso a gennaio 2024).

**In che modo ritiene che i regimi emergenti basati sull'immunoterapia possano avere un impatto futuro sul panorama terapeutico del R/M SCCHN?**

# Biomarcatori predittivi per supportare le decisioni terapeutiche nel R/M SCCHN

I biomarcatori molecolari supportano la diagnosi di SCCHN, monitorando la progressione della malattia e prevedendo la risposta al trattamento<sup>1</sup>

## Indicatori predittivi attuali<sup>2,3</sup>



PD-L1  
1 < CPS  $\geq$  1



Stato HPV e/o  
P16

## Marcatori predittivi investigativi<sup>2</sup>



Microbioma orale



CTC/ctDNA



Firma genetica (TMB/MSI)

## Biomarcatori per la risposta IO più probabile<sup>4</sup>

		IO risponditore	IO non risponditore
Fattori correlati al tumore	IFN- $\gamma$	Alto	Basso
	PD-L1	Alto	Basso
	TMB	Alto	Basso
Tumore microambiente	Espressione genica	Infiammato	Non infiammato
	Paesaggio immunitario	↑ CD3, CD8, FOXP3, clonalità delle cellule T, macrofagi M1, TLS	↑ MDSC, macrofagi M2, neutrofili N2
Fattori del paziente	HPV	Positivo	Negativo
	Microbioma	ad esempio <i>Akkermansia muciniphila</i>	ad esempio, <i>Bacteroidales</i>

↑, aumentato; +, positivo; -, negativo; CD, gruppo di differenziazione; CPS, punteggio positivo combinato; CTC, cellule tumorali circolanti; ctDNA, DNA tumorale circolante; HPV, papillomavirus umano; IFN- $\gamma$ , interferone gamma; IO, immunoterapia; MDSC, cellule soppressorie di derivazione mieloide; MSI, instabilità dei microsatelliti; PD-L1, ligando di morte cellulare programmata 1; R/M, ricorrente o metastatico; SCCHN, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo; TMB, carico mutazionale del tumore; TLS, strutture linfoidi terziarie.

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. *Cancer*. 2021;13:1714;

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

# Direzioni future del trattamento: terapie mirate

## Dott. Raneeh Mehra

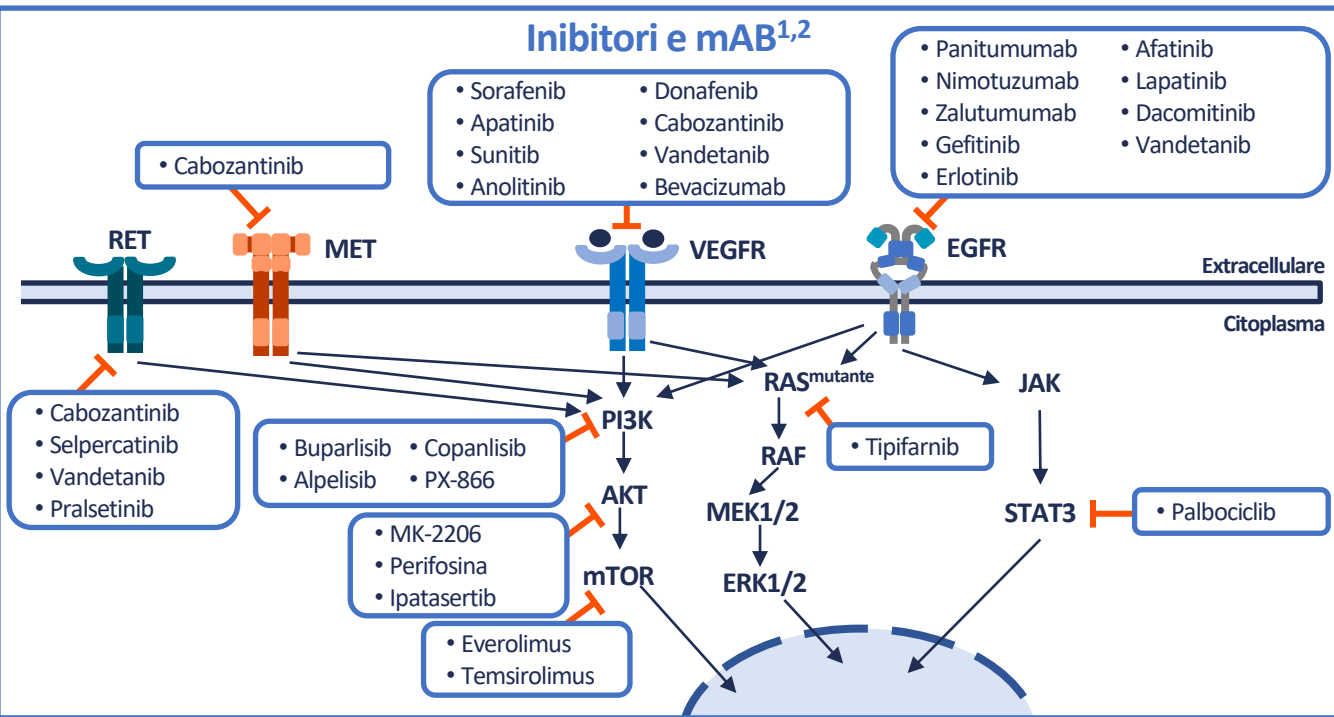
Direttore di Oncologia  
Medica della Testa e del Collo,  
Marlene and Stewart Greenebaum  
Comprehensive Cancer Center,  
Baltimore, MD, USA



**Qual è la logica alla base dello sviluppo di ulteriori terapie mirate per il R/M SCCHN e quali nuovi trattamenti mirati sono attualmente allo studio?**

# Trattamenti mirati in sviluppo per R/M SCCHN

## Inibitori e mAB<sup>1,2</sup>



## Coniugati anticorpo-farmaco

Componenti chiave:<sup>3</sup>



ADC	Target
Tistotumab vedotin <sup>4</sup>	Fattore tissutale
Enfortumab vedotin <sup>5</sup>	Nectin-4
MRG003 <sup>6</sup>	EGFR
Disitamab vedotin <sup>7,8</sup>	HER2
SGN-B6A <sup>9</sup>	Integrina beta-6
Ozurifitamab vedotin <sup>10</sup>	ROR2

ADC, coniugato anticorpo-farmaco; AKT, proteina chinasi specifica per serina/treonina; EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; ERK1/2, chinasi extracellulare regolata dal segnale 1/2; HER2, recettore 2 del fattore di crescita epidermico umano; JAK, chinasi attivata da Janus; mAB, anticorpo monoclonale; MEK, chinasi extracellulare regolata dal segnale attivata dal mitogeno MET, fattore di transizione mesenchimale-epiteliale; mTOR, bersaglio della rapamicina nei mammiferi; PI3K, fosfatidilinositolo 3-kinase; RAF, fibrosarcoma in rapida accelerazione; RAS, sarcoma del ratto; RET, riorganizzato durante la trasfezione; R/M SCCHN, carcinoma a cellule squamose ricorrente/metastatico della testa e del collo; ROR2, recettore orfano simile alla tirosina chinasi 2; STAT3, trasduttore di segnale e attivatore della trascrizione 3; VEGFR, recettore del fattore di crescita endoteliale vascolare.

1. Li Q, et al. *Obiettivo di trasduzione del segnale li*. 2023;8:31; 2. Untch BR, et al. *Cancer Res* 2018;78:4642-57; 3. Desai A, et al. *Lung Cancer*. 2022;163:96-106; 4. Cirauqui B, et al. *Cancer Res*. 2023;83(Suppl. 8). CT164; 5. Swiecicki P, et al. *J Clin Oncol*. 2023;41:6017; 6. Xue L, et al. *Ann Oncol* 2023; 34(Suppl. 2):S554-93; 7. ClinicalTrials.gov. NCT06003231. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/NCT06003231> (accesso a gennaio 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.

**Quali sono i dati più recenti degli studi clinici sui coniugati farmaco-anticorpo per i pazienti affetti da R/M SCCHN?**

# Dati più recenti per gli ADC per R/M SCCHN

ADC	Tisotumab vedotin <sup>1</sup>	Enfortumab vedotin <sup>2</sup>	MRG003 <sup>3</sup>	Studi in corso <sup>4</sup>
Studio	Fase II innovaTV 207	Fase II EV-202	Fase II <sup>4</sup> NCT04868162).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SGN-B6A, fase I (NCT04389632)</li> <li>• Disitamab vedotin, fase II (NCT06003231)</li> <li>• Ozuriftamab vedotin, fase II (NCT05271604)</li> </ul>
Impostazione	Pazienti affetti da R/M SCCHN che hanno assunto precedenti linee terapeutiche inclusa la terapia con platino (il 93% aveva ricevuto un ICI) (n=15)	Pazienti con la/m HNC che hanno precedentemente ricevuto una terapia a base di platino (n=46)	Pazienti affetti da R/M SCCHN che erano progrediti con almeno una linea di terapia standard (N=67)	
Principali risultati di efficacia	<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 mesi</b></li> <li>• <b>mOS: 5,98 mesi</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 mesi</b></li> <li>• <b>mOS: 11,3 mesi</b></li> </ul>	
Principali risultati sulla sicurezza	<b>TRAE: 13 pazienti</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Astenia (n=7)</b></li> <li>• <b>PSN (n=7)</b></li> <li>• <b>Vomito (n=5)</b></li> </ul>	<b>TRAE di particolare interesse:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Reazioni cutanee (45,7%)</b></li> <li>• <b>Neuropatia periferica (32,6%)</b></li> <li>• <b>Iperglicemia (4,3%)</b></li> </ul>	<b>TRAE comuni:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Stitichezza (25,8%)</b></li> <li>• <b>Prurito (24,2%)</b></li> <li>• <b>Anemia (22,6%)</b></li> </ul>	

**Gli ADC hanno mostrato un'efficacia promettente e profili di sicurezza gestibili in vari studi di fase II per il trattamento del R/M SCCHN**

Non dovrebbero essere effettuati confronti diretti tra studi per via delle differenze nella progettazione degli studi.

\*In pazienti di seconda e terza linea che in precedenza avevano fallito con una precedente terapia con platino e con l'inibitore PD-1/PD-L1 e che avevano assunto una dose di 2,3 mg/kg di MRG003.

ADC, coniugato anticorpo-farmaco; ICI, inibitore del checkpoint immunitario; la/m HNC, tumore della testa e del collo localmente avanzato o metastatico; m, mediana; ORR, tasso di risposta obiettiva; OS, sopravvivenza globale; PD-1, proteina programmata della morte cellulare 1; PD-L1, ligando di morte cellulare programmata 1; PFS, sopravvivenza libera da progressione; PSN, neuropatia sensoriale periferica; punti, pazienti; R/M SCCHN, carcinoma a cellule squamose ricorrente/metastatico della testa e del collo; TRAE, evento avverso correlato al trattamento.

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. Disponibile presso: <https://clinicaltrials.gov/>; studi clinici ricercabili per numero NCT (accesso gennaio 2024).



The background features a large, light gray globe with a grid of latitude and longitude lines. To the left of the globe, there is a vertical line of seven orange dots of varying sizes. The entire scene is set against a light gray background with a white circular arc on the left side.

**Quali sono i dati degli studi clinici  
sull'inibizione dell'EGFR e del VEGF  
nei pazienti affetti da R/M SCCHN?**

# Dati di studi clinici per l'inibizione dell'EGFR nel R/M SCCHN

## Inibizione dell'EGFR

### Cetuximab

- L'unica terapia mirata all'EGFR attualmente approvata in Europa, Stati Uniti e Giappone per SCCHN<sup>1-3</sup>

### Panitumumab

- SPETTRO di fase III:** Panitumumab + ChT non ha migliorato la mOS; tuttavia, l'mPFS è stato migliorato (5,8 vs 4,6 mesi) rispetto al gruppo di controllo<sup>4</sup>
- PARTNER di fase II:** Panitumumab + docetaxel/cisplatino ha migliorato la mPFS rispetto alla sola chemioterapia (6,9 vs 5,5 mesi)<sup>5</sup>

### Dacomitinib

- Studi di fase II:** la monoterapia con dacomitinib ha dimostrato attività antitumorale in pazienti con R/M SCCHN<sup>6,7</sup>

### Gefitinib

- Studi fase III:** la monoterapia con gefitinib o gefitinib più docetaxel non è riuscita a migliorare l'efficacia rispetto a metotrexato o docetaxel più placebo, rispettivamente<sup>8</sup>.

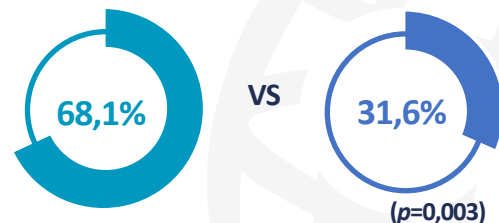
### Afatinib

- Fase III LUX-Head & Neck 1:** la monoterapia con afatinib ha indotto una PFS significativamente prolungata (2,6 vs. 1,7 mesi;  $p=0,030$ ) rispetto a metotrexato per R/M SCCHN<sup>10</sup>

Altri mAbs/inibitori dell'EGFR di interesse in SCCHN: nimotuzumab, lapatinib, poziotinib<sup>11</sup>

## Espressione dell'EGFR e stato dell'HPV

- La sovraespressione di EGFR è stata osservata più frequentemente nei tumori HPV- rispetto ai tumori HPV+<sup>12</sup>



- Studi recenti hanno mostrato **risultati inferiori** nei pazienti con HPV+ SCCHN che hanno ricevuto cetuximab in combinazione con RT o cisplatino<sup>13</sup>

Solo il 5% dei pazienti con HNC presentano alterazioni dell'EGFR, il che può contribuire all'efficacia limitata dei TKI dell'EGFR<sup>11</sup>

Non dovrebbero essere effettuati confronti diretti tra studi per via delle differenze nella progettazione degli studi.

ChT, chemioterapia; EGFR, recettore del fattore di crescita epidermico; HNC, cancro della testa e del collo; HPV, papillomavirus umano; m, mediana; mAb, anticorpo monoclonale; OS, sopravvivenza globale; PFS, sopravvivenza libera da progressione; R/M, ricorrente/metastatico; RT, radioterapia; SCCHN, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo; TKI, inibitore della tirosina chinasi.

1. EMA. RCP di cetuximab. Disponibile su: <https://bit.ly/4b14A9Q> (accesso a gennaio 2024); 2. FDA. Cetuximab PI. Disponibile su: <https://bit.ly/47Oulrq> (accesso a gennaio 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.

# Ultimi dati sull'inibizione del VEGF nel R/M SCCHN

Inibizione VEGF	Bevacizumab			
Progettazione dello studio	Fase II <sup>1</sup> R/M SCCHN precedentemente non trattato N=40	Fase III (E1305) <sup>2</sup> R/M SCCHN naive alla chemioterapia N=403	Fase II <sup>3</sup> R/M SCCHN con non più di un trattamento precedente N=46	Fase II <sup>4</sup> n=48
Trattamento	Pemetrexed + bevacizumab	<b>ChT con doppietta di platino + bevacizumab</b> v ChT con doppietta di platino	Cetuximab+bevacizumab	Erlotinib + bevacizumab
Principali risultati di efficacia	<ul style="list-style-type: none"> <li>mOS: <b>11,3</b> mesi</li> <li>ORR: <b>30%</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mOS: <b>12,6</b> vs 11,0 mesi</li> <li>mPFS: <b>6,0</b> vs 4,3 mesi</li> <li>ORR: <b>35,5%</b> vs 24,5%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mOS: <b>7,5</b> mesi</li> <li>mPFS: <b>2,8</b> mesi</li> <li>ORR: <b>16%</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>mOS: <b>7,1</b> mesi</li> <li>mPFS: <b>4,1</b> mesi</li> </ul>
Principali risultati sulla sicurezza	Eventi di sanguinamento di grado da 3 a 5: <b>15%</b>	Eventi di sanguinamento di grado da 3 a 5 correlati al trattamento: <b>6,7%</b> vs 0,5%	AE di grado 3 o 4: <b>&lt; 10%</b>	AE più comuni di qualsiasi grado: <ul style="list-style-type: none"> <li>Eruzione cutanea e diarrea</li> </ul>

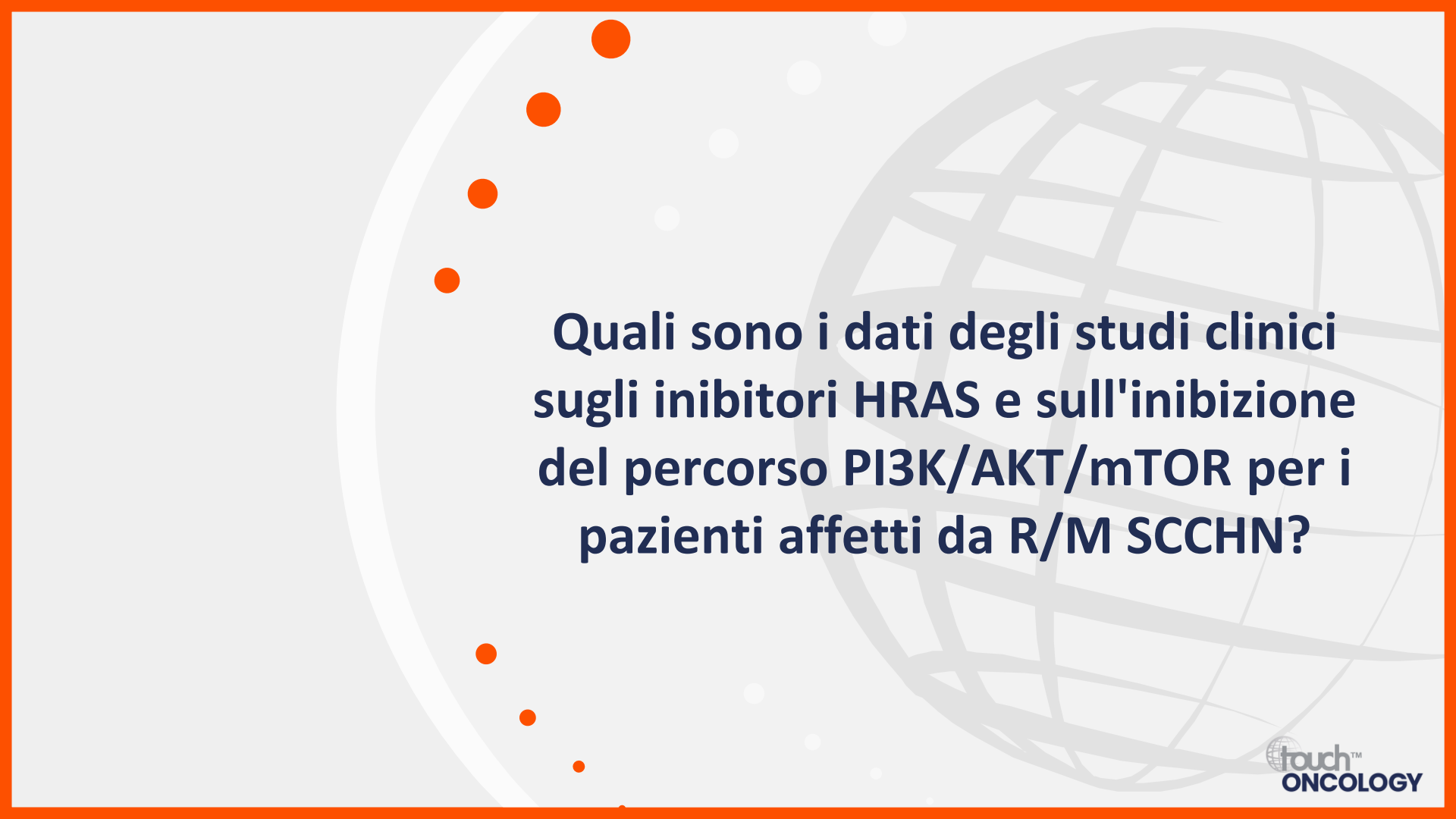
**Il percorso VEGF è un bersaglio terapeutico promettente nel SCCHN; tuttavia, ulteriori studi dovrebbero concentrarsi sul ridurre al minimo gli effetti avversi indesiderati, in particolare gli eventi di sanguinamento <sup>5</sup>**

Non dovrebbero essere effettuati confronti diretti tra studi per via delle differenze nella progettazione degli studi.

AE, evento avverso; ChT, chemioterapia; m, mediana; ORR, tasso di risposta obiettiva; OS, sopravvivenza globale; PFS, sopravvivenza libera da progressione; R/M SCCHN, carcinoma a cellule squamose ricorrente/metastatico della testa e del collo; VEGF, fattore di crescita dell'endotelio vascolare.

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.



**Quali sono i dati degli studi clinici  
sugli inibitori HRAS e sull'inibizione  
del percorso PI3K/AKT/mTOR per i  
pazienti affetti da R/M SCCHN?**

# Ultimi dati sull'inibizione di HRAS e PI3K in R/M SCCHN

Trattamento 

Studio 

Principali risultati di efficacia 

Principali risultati sulla sicurezza 

Inibitore dell'HRAS	
Tipipifarnib <sup>1</sup>	
Fase II NCT03719690. N=59	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR: 30%</b> (n=50; valutazione dello sperimentatore)</li> <li>• <b>mOS: 7,0 mesi</b></li> </ul>	
<b>TRAE di grado ≥ 3: 56%</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Neutropenia (24%)</b></li> <li>• <b>Anemia (20%)</b></li> <li>• <b>Leucopenia (14%)</b></li> <li>• <b>Neutropenia febbrile (7%)</b></li> </ul>	

Inibizione PI3K	
Buparlisib + cetuximab <sup>2</sup>	Buparlisib + paclitaxel vs placebo + paclitaxel <sup>3</sup>
Fase Ib NCT01816984). (N=12)	Fase II BERIL-1 (n=158)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>PR: 1 paziente</b> n=10</li> <li>• <b>SD: 4 pazienti</b></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ORR: 39%</b> vs 14%</li> <li>• <b>mOS: 10,0</b> vs 6,5 mesi</li> </ul>
<b>AE grado ≥3: 10 pazienti</b>	<b>AE di grado 3 o 4 :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Iperglicemia (22%</b> vs 3%)</li> <li>• <b>Anemia (18%</b> vs 12%)</li> <li>• <b>Neutropenia (17%</b> vs 5%)</li> <li>• <b>Fatica (8%</b> vs 10%)</li> </ul>

**Altri studi che hanno valutato gli inibitori PI3K**

- Copanlisib e PX-866 hanno dimostrato una tossicità sfavorevole o nessun miglioramento negli esiti clinici quando combinati con cetuximab in pazienti con R/M SCCHN<sup>4</sup>
- Studio BURAN di fase III su buparlisib in pazienti con R/M SCCHN<sup>5</sup>

**Tipifarnib ha mostrato attività antitumorale nei pazienti con HRAS SCCHN mutato post-IO e come terapia di linea successiva**

**La valutazione clinica degli inibitori PI3K nel SCCHN avviene principalmente in studi clinici di fase iniziale<sup>4</sup>**

Non dovrebbero essere effettuati confronti diretti tra studi per via delle differenze nella progettazione disegno degli studi.

AE, evento avverso; HRAS, omologo dell'oncogene virale del sarcoma Harvey rat ; IO, immunoterapia; M; mediano; ORR, tasso di risposta obiettiva; OS, sopravvivenza globale; PI3K, fosfatidilinositolo 3-chinasi; PR, risposta parziale; R/M, ricorrente/metastatico; SCCHN, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo; SD, malattia stabile; TRAE, AE correlato al trattamento.

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. Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04338399> (accesso a gennaio 2024).

**In che modo ritiene che le nuove  
opzioni terapeutiche mirate possano  
influire in futuro sul panorama  
terapeutico per R/M SCCHN?**

# Il futuro dei trattamenti mirati per il R/M SCCHN



## Numerose terapie mirate all'orizzonte

- Diversi percorsi di segnalazione sono attivati in SCCHN; mirare a questi percorsi anomali ha portato allo studio di numerosi agenti in studi clinici su pazienti affetti da R/M SCCHN<sup>1</sup>



## Trattamento personalizzato e predittori di risposta

- Screening delle variazioni genomiche utilizzabili e personalizzazione della terapia mirata di conseguenza<sup>2</sup>
- Identificazione dei pazienti con esiti favorevoli tramite biomarcatori predittivi<sup>3</sup>



## Gestione degli eventi avversi

- La risposta alle terapie mirate si basa sul suo bersaglio specifico nel tessuto tumorale. Tuttavia, gli effetti collaterali fuori bersaglio possono portare al fallimento del trattamento e ad eventi avversi gravi<sup>3</sup>



## Integrazione di nuove terapie mirate nella pratica clinica

- Guida su come selezionare il trattamento più appropriato (ad esempio monoterapia o strategia di combinazione) per ciascun paziente e la sequenza di trattamento ottimale<sup>4</sup>

R/M, ricorrente/metastatico; SCCHN, carcinoma a cellule squamose della testa e del collo.

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.