

**Perspektiven für nicht-kleinzellige
EGFR-mutierte und Wildtyp-
Bronchialkarzinome:
Maßgeschneiderte
Behandlungsfortschritte bei
Erkrankungen im Spätstadium**

Haftungsausschluss

- *Je nach Zulassungsstatus in einer oder mehreren Rechtsordnungen werden in dieser Präsentation eventuell nicht zugelassene Produkte oder nicht zugelassene Anwendungen zugelassener Produkte erörtert*
- *Die präsentierenden Experten wurden von USF Health und touchIME angewiesen, Verweise auf Off-Label-Anwendungen bzw. nicht zugelassene Anwendungen entsprechend zu kennzeichnen*
- *Die Erwähnung von nicht zugelassenen Produkten oder nicht zugelassenen Anwendungen im Rahmen von Aktivitäten von touchIME bedeutet weder eine Befürwortung noch eine stillschweigende Billigung durch USF Health und touchIME*
- *USF Health und touchIME übernehmen keine Verantwortung für Fehler oder Auslassungen*



***EGFR*-mutiertes NSCLC: Bedeutende Fortschritte bei *EGFR*-mutiertem NSCLC**

Dr. Helena Yu

Krebszentrum Memorial Sloan Kettering
New York, NY, USA



Überblick über den Kursinhalt

Aktuelles Modul

1



EGFR-mutiertes NSCLC

- Unerfüllte Bedürfnisse
- Neueste Fortschritte
- Praktische Einblicke

2



EGFR-NSCLC vom Wildtyp

- Unerfüllte Bedürfnisse
- Neueste Fortschritte
- Praktische Einblicke

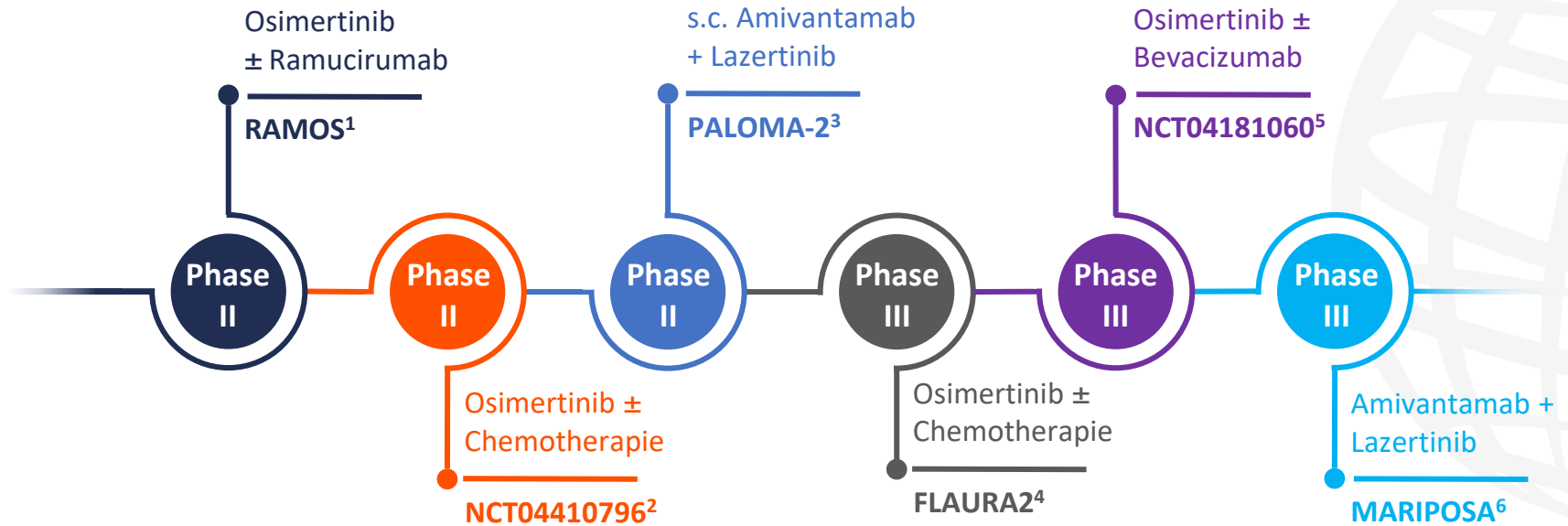
3



Zusammenführung für eine optimale Versorgung

- Patientenmanagement
- Biomarker-Landschaft
- Wichtigste Erkenntnisse

Wichtige klinische Studien zur Erstlinientherapie des *EGFR*-mutierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms

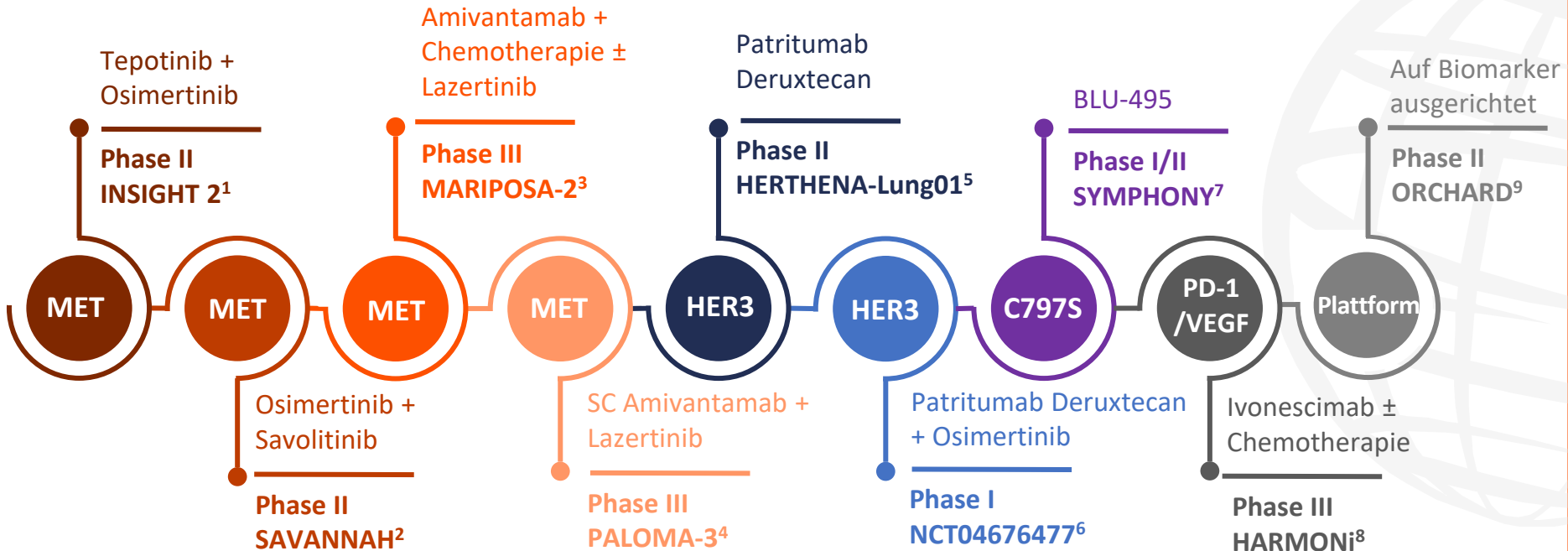


EGFR: EGF-Rezeptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor); NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; s.c.: subkutan.

1. NCT03909334; 2. NCT04410796; 3. NCT05498428; 4. NCT04035486; 5. NCT04181060; 6. NCT04487080.

Alle klinischen Studien können nach NCT-Nummern durchsucht werden. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/> (letzter Zugriff am 19. Juli 2024).


Wichtige klinische Studien zur Zweitlinientherapie des *EGFR*-mutierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms



EGFR: EGF-Rezeptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor); HER3: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 3; MET: epithelial-mesenchymaler Transitionsfaktorrezeptor; NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; PD-1: programmiertes Zelltod-Protein 1; s.c.: subkutan; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor.

1. NCT03940703; 2. NCT03778229; 3. NCT04988295; 4. NCT05388669; 5. NCT04619004; 6. NCT04676477; 7. NCT04862780; 8. NCT06396065; 9. NCT03944772.

Alle klinischen Studien können nach NCT-Nummern durchsucht werden. Aufrufbar unter: <https://clinicaltrials.gov/> (letzter Zugriff am 19. Juli 2024).



***EGFR*-mutiertes NSCLC: Bewertung der neuesten Fortschritte bei den therapeutischen Strategien**

Dr. Antonio Passaro

Europäisches Institut für Onkologie
Mailand, Italien



FLAURA2: Ergebnisse nach 24 Monaten^{1,2}



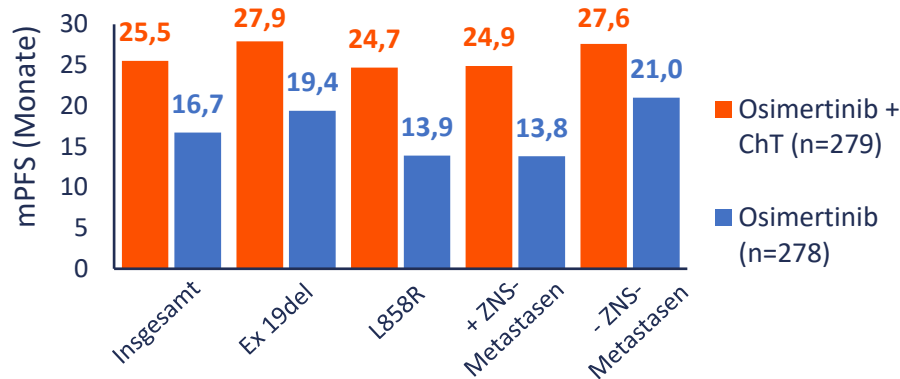
Internationale Phase-III-Studie zu Osimertinib ± Pt-ChT vs. Osimertinib* bei *EGFR*-mutiertem fortgeschrittenem NSCLC

Studienpopulation

- Ia/mNSCLC
- Keine vorherige systemische Behandlung
- *EGFR*-Mutation mit Deletion von Exon 19 oder L858R, entweder allein oder in Kombination mit anderen *EGFR*-Mutationen, z. B. T790M
- Stabile ZNS-Erkrankung

Primäre Wirksamkeitsergebnisse in den Untergruppen

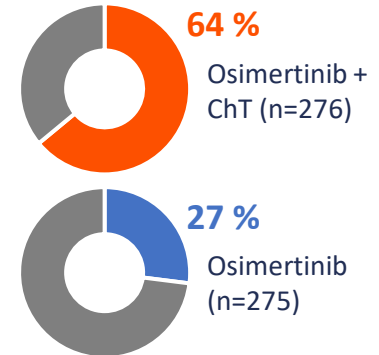
Vom Prüfer nach RECIST v1.1 bewertetes PFS



HR für Krankheitsprogression oder Tod:

Keine ZNS-Metastasen = 0,75 (95%-KI: 0,55–1,03)

Sicherheit: UE Grad ≥3



Hämatologische toxische Wirkungen:

Osimertinib + ChT: 71 %

Osimertinib: 24 %

*Osimertinib (80 mg, einmal täglich) + Pemetrexed i.v. (500 mg/m²) + entweder Cisplatin (75 mg/m²) oder Carboplatin (pharmakologisch geführte Dosis) an Tag 1 von 21 Tageszyklen für vier Zyklen, gefolgt von Osimertinib (80 mg, einmal täglich) + Pemetrexed-Erhaltungstherapie (500 mg/m²) alle 3 Wochen gegenüber Osimertinib (80 mg, einmal täglich). ChT: Chemotherapie; *EGFR*: EGF-Rezeptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor); HR: Hazard Ratio; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; Ia/mNSCLC: lokal fortgeschrittenes/metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; m: Median; mos: Monate; PFS: progressionsfreies Überleben; Pt-ChT: platinbasierte ChT; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem. 1, Planchard D, et al. *N Engl J Med.* 2023;389:1935–48; 2. NCT04035486. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04035486?term=NCT04035486&rank=1> (letzter Zugriff am 16. Juli 2024).

MARIPOSA: Mediane Nachbeobachtung 22 Monate¹⁻³



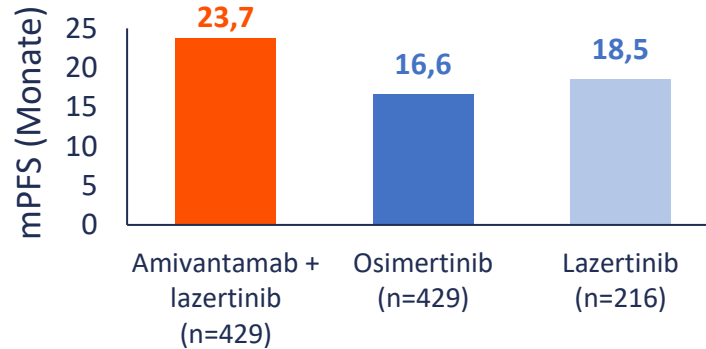
Phase-III-Studie mit Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib* bei *EGFR*-mutiertem fortgeschrittenem NSCLC

Studienpopulation

- Ia/mNSCLC
- Keine vorherige systemische Therapie
- *EGFR*-Mutation mit Deletion von Exon 19 oder L858R
- Asymptomatische oder stabile ZNS-Erkrankung
- Keine vorherige interstitielle Lungenerkrankung

Primäre Wirksamkeitsergebnisse

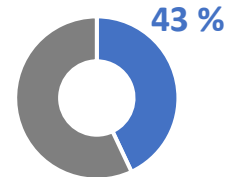
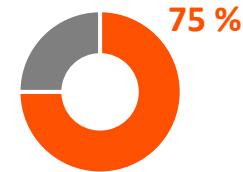
PFS nach BICR gemäß RECIST v1.1



Sicherheit: UE Grad ≥ 3

Amivantamab +
Lazertinib (n=421)

Osimertinib
(n=428)



VTE: Erhöhte Raten für Amivantamab + Lazertinib (meist Grad 1 oder 2)

Reduzierung des Risikos von Krankheitsprogression oder Tod um 30 % (95 %-KI: 0,58–0,85, $p < 0,001$). PFS-Vorteil über alle Untergruppen hinweg gesehen, einschließlich Alter, Geschlecht, Ethnie, Raucheranamnese, klassische *EGFR*-Mutationen und HM (18,3 vs. 13,0 Monate)

*Die Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1 in die folgenden Kohorten randomisiert: Arm A: Kombinationstherapie mit Amivantamab 1.050 mg IV (oder 1.400 mg, bei >80 kg) wöchentlich für 4 Wochen, dann alle 2 Wochen, plus täglich Lazertinib 240 mg; Arm B: täglich Osimertinib 80 mg; Arm C: täglich Lazertinib 240 mg. BICR: verblindete unabhängige zentrale Überprüfung; EGFR: EGF-Rezeptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor); HM: Hirnmetastasen; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; Ia/mNSCLC: lokal fortgeschrittenes/metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; m: Median; mos: Monate; PFS: progressionsfreies Überleben; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; UE: unerwünschtes Ereignis; VTE: venöse Thromboembolie. 1. Cho BC, et al. Vorgestellt auf: 2023 ESMO-Kongress, Madrid, Spanien. 20.–25. Oktober 2023. Abstr. LBA14; 2. Brazel D, Nagasaka M. *Lungenkrebs (Auckl)*. 2024;15:41–7; 3. NCT04487080. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04487080> (letzter Zugriff am 16. Juli 2024).

MARIPOSA: Analyse von Hochrisiko-Untergruppen^{1,2}



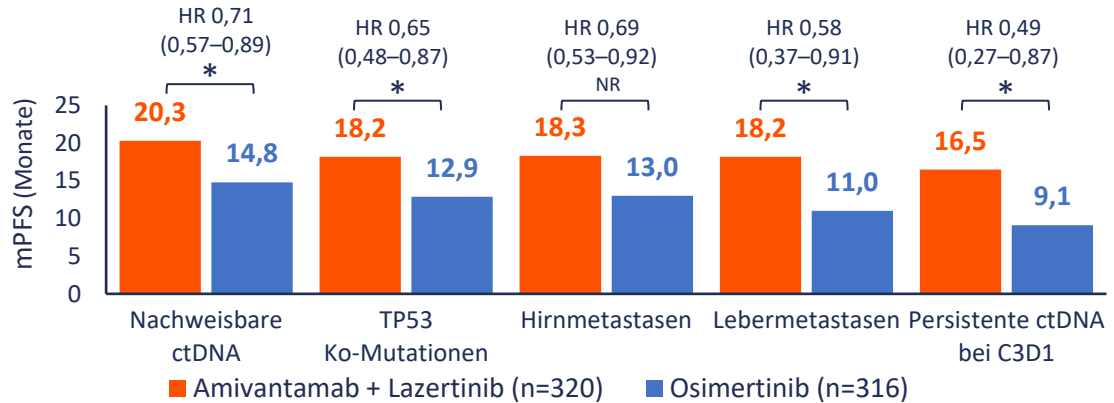
Sekundäranalyse zur Untersuchung der Wirksamkeit von Amivantamab + Lazertinib gegenüber Osimertinib bei Patienten mit Hochrisiko-Erkrankung

Untergruppenanalyse Bevölkerung

Bei Studienbeginn hatten 89 % der Patienten (n=636) mit *EGFR*-mutiertem NSCLC ≥ 1 Hochrisikomerkmale

- Durch NGS nachweisbare ctDNA: 85 %
- *TP53* Ko-Mutationen: 54 %
- Hirnmetastasen: 41 %
- Lebermetastasen: 16 %
- Persistente ctDNA bei C3D1: 15 %

Wirksamkeitsergebnisse: mPFS nach per RECIST v1.1



Die PFS-Ergebnisse waren bei Hochrisikopatienten, die Amivantamab + Lazertinib erhielten, besser als bei Osimertinib

Die Spannen nach den HRs bezeichnen 95%-Konfidenzintervalle. *Nominales $p < 0,05$.

C3D1: Zyklus 3 Tag 1; ctDNA: zirkulierende Tumor-DNA; EGFR: EGF-Rezeptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor); HR: Hazard Ratio; mos: Monate; m: Median;

NGS: Next-generation sequencing; NR: nicht berichtet; NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; PFS: progressionsfreies Überleben;

RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; TP53: Tumorprotein p53.

1. Felip E, et al. *Ann Oncol*. 2024. doi: 10.1016/j.annonc.2024.05.541 [Epub ahead of print]; 2. Cho BC, et al. *N Engl J Med*. 2024 (supplementary appendix).

doi: 10.1056/NEJMoa2403614 [Epub ahead of print].

HERTHENA-Lung01: Primäranalyse^{1,2}



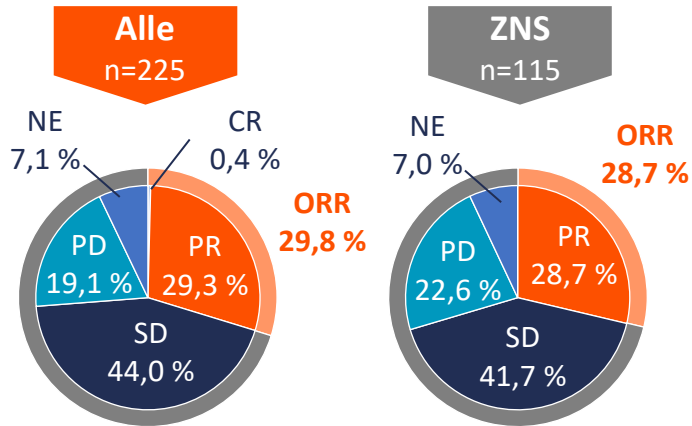
Phase-II-Studie mit Patritumab-Deruxtecan (HER3-Dxd)* bei *EGFR*-mutiertem fortgeschrittenem NSCLC

Studienpopulation

- Tumorprogression mit ≥ 1 *EGFR*-TKI (Osimertinib) + ≥ 1 Pt-ChT
- *EGFR* Exon 19del oder L858R aktivierende Mutationen
- Klinisch inaktive/behandelte Hirnmetastasen
- Kein früherer oder aktueller Hinweis auf eine ILD
- ECOG PS 0 oder 1

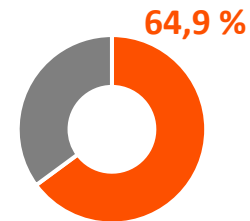
Primäre Wirksamkeitsergebnisse

Durch BICR bestätigte ORR gemäß RECIST v1.1

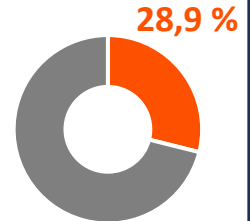


Sicherheit (n=225)

UE Grad ≥ 3



UE Grad ≥ 4



- Die häufigsten UE Grad ≥ 3 waren hämatologische Toxizitäten
- Interstitielle Lungenerkrankung: 5,3 % (hauptsächlich Grad 1 oder 2)

*Eines von zwei Dosierungsschemata HER3-Dxd wird einmal alle 3 Wochen intravenös verabreicht. Die Patienten in Arm 1 erhielt ein festes Dosierungsschema von 5,6 mg/kg. Die Patienten in Arm 2 erhielten eine Dosierung mit schrittweiser Erhöhung: Zyklus 1 Tag 1: 3,2 mg/kg; Zyklus 2 Tag 1: 4,8 mg/kg; Zyklus 3 Tag 1 und folgende Zyklen: 6,4 mg/kg.
Die berichteten Ergebnisse beziehen sich auf Arm 1. BICR: verblindete unabhängige zentrale Überprüfung; CR: vollständiges Ansprechen; ECOG PS: Performance-Status der European Cooperative Oncology Group; *EGFR*: EGF-Rezeptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor); HER3: humaner epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 3; ILD: interstitielle Lungenerkrankung; NE: nicht auswertbar; NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; ORR: objektive Ansprechrare; PR: partielles Ansprechen; Pt-ChT: platinbasierte Chemotherapie; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; SD: stabile Erkrankung; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem.

1. Yu HA, et al. *J Clin Oncol*. 2023;41:5363–75; 2. NCT05338970. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05338970> (letzter Zugriff am 16. Juli 2024).

MARIPOSA-2: Erste Ergebnisse^{1,2}



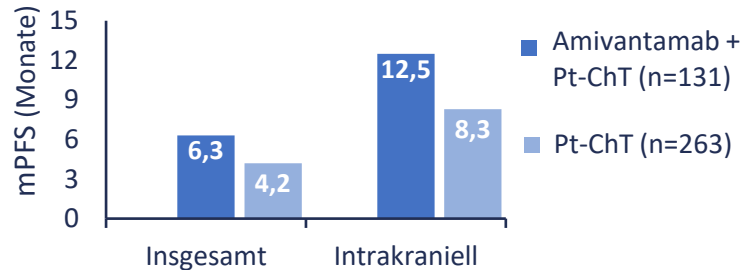
Phase-III-Studie mit i.v. Amivantamab + Pt-ChT ± Lazertinib vs. Pt-ChT* bei *EGFR*-mutiertem fortgeschrittenem NSCLC nach *EGFR*-TKI-Versagen

Studienpopulation

- Ia/mNSCLC
- *EGFR*-Mutation mit Deletion von Exon 19 oder Exon 21 L858R
- Tumorprogression bei oder unmittelbar nach Osimertinib
- Klinisch stabile oder asymptomatische ZNS-Erkrankung

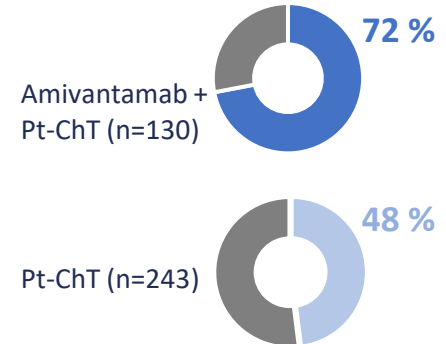
Primäre Wirksamkeitsergebnisse

PFS bei Doublet-Therapieschema vs. Pt-ChT nach BICR gemäß RECIST v1.1



Doublet: HR für Krankheitsprogression oder Tod (0,48; 95%-KI 0,36–0,64, $p < 0,001$)

Sicherheit: UE Grad ≥ 3



*Amivantamab 1.400 mg i.v. (1.750 mg bei einem Körpergewicht ≥ 80 kg) wöchentlich während der ersten 4 Wochen und dann 1.750 mg (2.100 mg bei einem Körpergewicht ≥ 80 kg) alle 3 Wochen ab Zyklus 3 (Woche 7). Lazertinib zur täglichen Einnahme von 240 mg i.v.-Chemotherapie zu Beginn jedes Zyklus, wobei Pemetrexed in einer Dosierung von 500 mg/m² in jedem Zyklus und Carboplatin in einer Dosierung von AUC 5 in den ersten vier Zyklen verabreicht wird. AUC: Fläche unter der Kurve; BICR: verblindete unabhängige zentrale Überprüfung; *EGFR*: EGF-Rezeptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor); HR: Hazard Ratio; i.v.: intravenös; KI: Konfidenzintervall; Ia/mNSCLC: lokal fortgeschrittener/metastasierter nicht-kleinzelliger Lungenkrebs; m: Median; PFS: progressionsfreies Überleben; Pt-ChT: platinbasierte Chemotherapie; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: zentrales Nervensystem.

1. Passaro A, et al. *Ann Oncol*. 2024;35:77–90; 2. NCT04988295. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04988295?term=NCT04988295&rank=1> (letzter Zugriff am 16. Juli 2024).

PALOMA-3: Primäre Ergebnisse

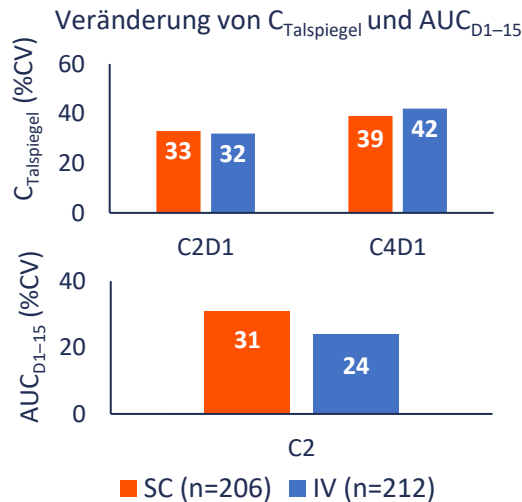


Globale Phase-III-Studie mit s.c. vs. i.v. Amivantamab + Lazertinib* bei fortgeschrittenem EGFR-mutiertem NSCLC nach Fortschreiten der Erkrankung unter Osimertinib und Pt-ChT

Studienpopulation

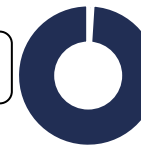
- a/mNSCLC
- Mutationen EGFR Exon 19del oder Exon 21 L858R
- Progression während/nach der Behandlung mit Osimertinib (oder einem anderen TKI der dritten Generation) und Pt-ChT

Ko-primäre PK-Ergebnisse



Sicherheit

Jedes UE



99 % in allen Gruppen

IRR

13 %

66 %

0,5 % (n=1) der Patienten in der s.c.-Gruppe und 4 % (n=8) in der i.v.-Gruppe hatten ein Ereignis des Grades 3

VTE

9 %

14 %

Die meisten Ereignisse traten innerhalb der ersten 4 Monate auf

*Amivantamab 1.600 mg i.v. (2.240 mg bei ≥ 80 kg) wöchentlich für die ersten 4 Wochen und danach einmal jede zweite Woche vs. Amivantamab 1.050 mg i.v. (1.400 mg bei ≥ 80 kg) nach demselben Schema, wobei die erste Infusion auf 2 Tage verteilt wird (350 mg an C1D1, Rest an C1D2); beide Therapieschemata werden zusammen mit oralem Lazertinib (240 mg) täglich verabreicht. a/mNSCLC: fortgeschrittenes/metastasiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; AUC_{D1-15} , Fläche unter der Kurve ab Zyklus 2, Tage 1-15; C2: Zyklus 2; C2D1: Zyklus 2 Tag 1; C4D1: Zyklus 4 Tag 1; $C_{Talspiegel}$: beobachtete Serumkonzentration von Amivantamab im Steady State; CV: Variationskoeffizient; EGFR: EGF-Rezeptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor); IRR: infusionsbedingte Reaktion; i.v.: intravenös; PK: Pharmakokinetik; s.c.: subkutan; Pt-ChT: platinbasierte Chemotherapie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; VTE: venöse Thromboembolie.
Leighl NB, et al. *J Clin Oncol*. 2024. doi: 10.1200/JCO.24.01001 [Epub ahead of print].

HARMONi-A: Erste geplante Interimsanalyse^{1,2}



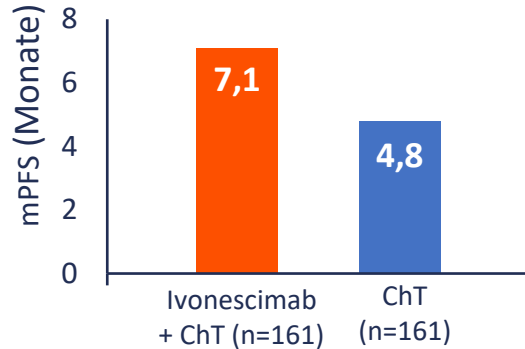
Phase-III-Studie zu Ivonescimab + ChT vs. ChT* bei *EGFR*-mutiertem NSCLC nach vorheriger *EGFR*-TKI-Therapie

Studienpopulation

- Ia/mNSCLC
- *EGFR*-Mutation
- Tumorprogression bei vorherigem *EGFR*-TKI
- Keine andere vorherige systemische Therapie
- Stabile ZNS-Erkrankung

Primäre Wirksamkeitsergebnisse

PFS in ITT nach IRRC gemäß RECIST v1.1



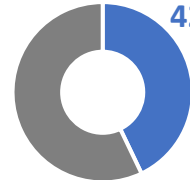
Sicherheit: UE Grad ≥ 3

Ivonescimab + ChT
(n=161)



54,0 %

ChT
(n=161)



42,9 %

Immunsystem

6,2 % vs. 2,5 %

VEGF-bezogen

3,1 % vs. 2,5 %

PFS-Vorteil bei Patienten, bei denen unter *EGFR*-TKIs der dritten Generation eine Krankheitsprogression erfolgte (HR 0,48; 95%-KI 0,35–0,66); Hirnmetastasen (HR 0,40; 95%-KI 0,22–0,73); *EGFR*-Mutation positiv mit Deletion von Exon 19 (HR 0,48; 95 %-KI 0,32–0,73) und T790M (HR 0,22; 95%-KI 0,09–0,54)

*Ivonescimab (20 mg/kg) plus Pemetrexed (500 mg/m²) und Carboplatin (AUC 5) oder Placebo plus Chemotherapie einmal alle drei Wochen über vier Zyklen.

AUC: Fläche unter der Kurve; ChT: Chemotherapie; *EGFR*: EGF-Rezeptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor); HR: Hazard Ratio; IRRC: unabhängiges radiologisches Prüfungskomitee; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; Ia/mNSCLC: lokal fortgeschrittenes oder metastatisiertes nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; m: Median;

mos: Monate; PFS: progressionsfreies Überleben; RECIST v1.1: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Version 1.1; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer epidermaler Wachstumsfaktor; ZNS: zentrales Nervensystem.

1. Zhang L, et al. Präsentiert auf: ASCO-Jahrestagung 2024, Chicago, Illinois, USA. 31. Mai–4. Juni 2024. Abstr. 8508;

2. NCT06396065. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05184712> (letzter Zugriff am 16. Juli 2024).



EGFR-mutiertes NSCLC: Praktische Erkenntnisse und Auswirkungen auf die Praxis beim NSCLC

Dr. Helena Yu

Krebszentrum Memorial Sloan Kettering
New York, NY, USA



Patientenfall: Erste Vorstellung



Demografische Patientendaten



Alter: 55 Jahre



Geschlecht: weiblich



Ethnische Zugehörigkeit:
hispanisch



Beruf: Lehrerin

Anamnese



Nie geraucht



Stadium IV *EGFR* Exon 19del



Zuvor unbehandeltes NSCLC



**Metastasen in Pleura,
Knochen und Lymphknoten**



**Symptome: Kurzatmigkeit
aufgrund eines Pleuraergusses**

Leitlinienempfehlungen: Erstlinientherapie

ESMO 2023¹

Erstlinientherapie eines mNSCLC
im Stadium IV mit
EGFR-aktivierender Mutation

Performance-Status 0–4

- Osimertinib (**bevorzugt**)
- Gefitinib
- Erlotinib
- Erlotinib + Bevacizumab
- Erlotinib + Ramucirumab
- Afatinib
- Dacomitinib
- Gefitinib + Carboplatin + Pemetrexed

NCCN 2024²

Erstlinientherapie bei
EGFR-Mutationen (Deletion von
Exon 19 oder Exon 21 L858R)

- Osimertinib (**bevorzugt**)
- Osimertinib + Pemetrexed + (Cisplatin oder Carboplatin) (nicht squamös) ODER
- Erlotinib
- Afatinib
- Gefitinib
- Dacomitinib
- Erlotinib + Ramucirumab
- Erlotinib + Bevacizumab

Patientenfall: Erstlinientherapie



Demografische Patientendaten



Alter: 55 Jahre



Geschlecht: weiblich



Ethnische Zugehörigkeit:
hispanisch



Beruf: Lehrerin

Anamnese



Nie geraucht



Stadium IV *EGFR* Exon 19del



**Metastasen in Pleura,
Knochen und Lymphknoten**

Behandlung eingeleitet



Osimertinib 80 mg, täglich

Patientenfall: Krankheitsverlauf



Demografische Patientendaten



Alter: 55 Jahre



Geschlecht: weiblich



Ethnische Zugehörigkeit:
hispanisch



Beruf: Lehrerin

Anamnese



Nie geraucht



Stadium IV *EGFR* Exon 19del



Metastasen in Pleura,
Knochen und Lymphknoten

Behandlungsanamnese



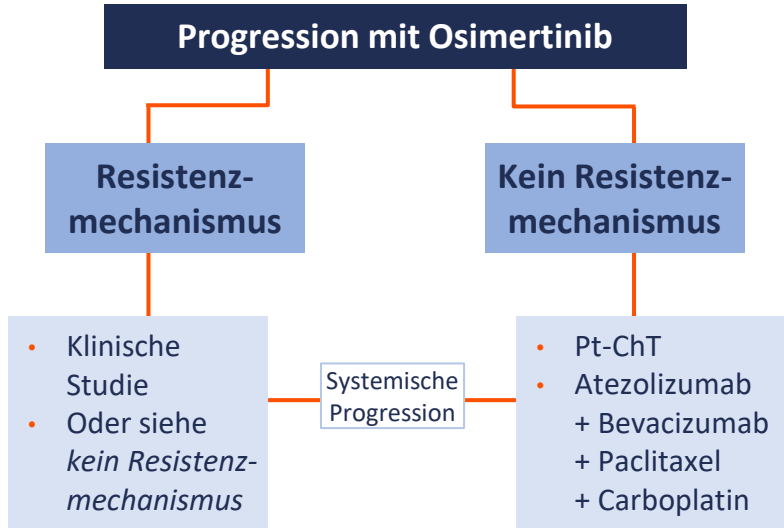
Osimertinib 80 mg, täglich



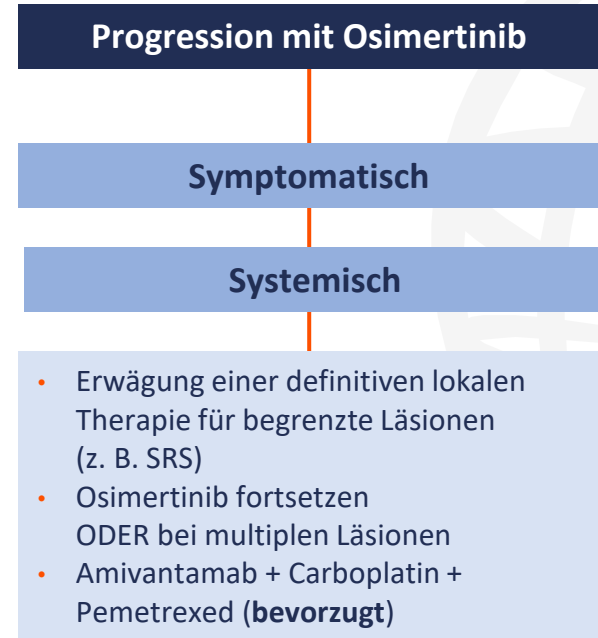
Progression mit
Hirnmetastasen
nach 18 Monaten

Leitlinienempfehlung: Zweitlinientherapie

ESMO 2023¹



NCCN 2024²



ESMO: European Society for Medical Oncology; NCCN: National Comprehensive Cancer Network; Pt-ChT: platinbasierte Chemotherapie; SRS: stereotaktische Radiochirurgie; ZNS: zentrales Nervensystem.

1. Hendriks LE, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:339–57; 2. NCCN Guidelines. Non-small cell lung cancer. Version 7.2024. Verfügbar unter: www.nccn.org (letzter Zugriff am 26. Juli 2024).