

**Perspektiven für das *EGFR*-mutierte
und Wildtyp-NSCLC:
Maßgeschneiderte
Behandlungsfortschritte bei
Erkrankungen im Spätstadium**

Haftungsausschluss

- *Je nach Zulassungstatus 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*



Zusammenführung: Neue Strategien, Therapiepfade und Behandlung von Nebenwirkungen



Jackie Fenemore

Christie NHS Foundation Trust,
Manchester, Vereinigtes Königreich



Onkologisches Fachpflegepersonal ist in besonderer Weise qualifiziert, um Patienten mit nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) umfassend zu versorgen und zu betreuen¹



Dank der Behandlungsfortschritte leben die Patienten länger, sodass **die unterstützende Versorgung**, mit der die Lebensqualität der Patienten während und nach der aktiven Behandlung erhalten oder verbessert werden kann, immer wichtiger wird¹

Unterstützende Versorgung

- Anwendung der Prinzipien der Prähabilitation zur Verbesserung oder Erhaltung des PS²
- Wegweiser zu Selbsthilfegruppen und gemeinnützigen Einrichtungen für seelische und körperliche Unterstützung¹

Unterstützende Medikation

- Bereitstellung einer prophylaktischen, unterstützenden Medikation,³ z. B. Antiemetika gegen Übelkeit und Erbrechen, Cremes gegen Hautreaktionen, Arzneimittel gegen Durchfall, Schmerzen und Müdigkeit




Informationsvermittlung

- Individuelle Aufklärung der Patienten darüber, wann wegen einer möglichen Nebenwirkung das Behandlungsteam kontaktiert werden sollte, und Anraten einer frühzeitigen Meldung⁴
- Informationsvermittlung an Allgemeinmediziner/Hausärzte und lokale Teams⁵


Effektive Kommunikation

- Sicherstellung, dass das Behandlungsteam über alle Entwicklungen bei dem Patienten auf dem Laufenden gehalten wird, z. B. über eine Einweisung in ein regionales Krankenhaus⁶
- Sicherstellung guter Kommunikationswege, z. B. wenn Nebenwirkungen auftreten⁶

NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; PS: Performance-Status. 1. Ovesen L. *Oncology Nursing News*. 2023;17; 2. Fenemore J, Roberts J. *Nursing Times*. 2021;117:30–3; 3. Canadian Cancer Society. 2024. Auf: <https://cancer.ca/en/treatments/treatment-types/supportive-drugs> (Stand: 06. September 2024); 4. Snively A. ONS. Auf: <https://voice.ons.org/news-and-views/12-2023/personalized-patient-education> (Stand: 12. September 2024); 5. Faculty (Fenemore J) expert perspectives from personal communication 5 September 2024; 6. Naito T. *Asia Pac J Oncol Nurs*. 2024;11:100370.



Zusammenführung: Implikationen neuer Behandlungen für die sich im Wandel befindliche Biomarker-Landschaft



Prof. Dr. Egbert Smit

Medizinisches Zentrum der Universität
Leiden, Leiden, Niederlande
Niederländisches Krebsinstitut,
Amsterdam, Niederlande



Empfehlungen für Biomarker-Tests beim fortgeschrittenen/metastasierten nicht-squamösen NSCLC

DIAGNOSE	ESMO ¹	NCCN ²
Genetische Veränderung		
EGFR-Mutation	✓	✓
ALK-Rearrangement	✓	✓
ROS1-Rearrangement	✓	✓
BRAF-Mutation	✓	✓
NTRK-Rearrangement/-Fusion	✓	✓
KRAS-Mutation	✓	✓
METex14-Skipping	✓	✓
MET-Amplifikation	✓	✗
RET-Rearrangement	✓	✓
HER2-Mutation	✓	✓
NRG1-Fusion	✓	✗
Andere Biomarker		
PD-L1	✓*	✓

*Systematische Testung nach negativem Ergebnis von Molekulartests.

PROGRESSION

ESMO

Gewebebiopsie/Liquid Biopsy bei Patienten mit Progression, bei denen eine Änderung der systemischen Therapie erforderlich ist, um alle gezielt therapiebaren Resistenzmechanismen auszuloten³

Next-Generation Sequencing (Gewebe oder cfDNA, gefolgt von Gewebe, wenn mit cfDNA kein Target gefunden wird) bei allen Patienten, die eine Resistenz gegen Osimertinib entwickeln¹

NCCN

Es sollte eine Gewebebiopsie einer progredienten Läsion zur Morphologie-Beurteilung und Biomarker-Analyse in Erwägung gezogen werden²

Die erneute Untersuchung einer Probe eines unter einer zielgerichteten Therapie aktiv fortschreitenden Tumors kann Aufschluss über geeignete nächste therapeutische Schritte geben²

Die Erstellung eines breiten genomischen Profils könnte der aufschlussreichste Ansatz zur Untersuchung potenzieller Resistenzmechanismen sein²

cfDNA: zellfreie DNA; NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; PD-L1: Programmed Death Ligand-1.

1. ESMO. Lung & Chest Cancers Pocket Guideline 2023. Auf: <https://bit.ly/3pRPTDp> (Stand: 30. August 2024);
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NSCLC Version 9.2024 – 9. September 2024. Auf: NCCN.org (Stand: 12. September 2024);
3. Hendriks LE, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:339–57.

Wichtige ADCs in der Spätphase der Entwicklung zur Behandlung des NSCLC

Biomarker-basiert

Trastuzumab-Deruxtecan*¹

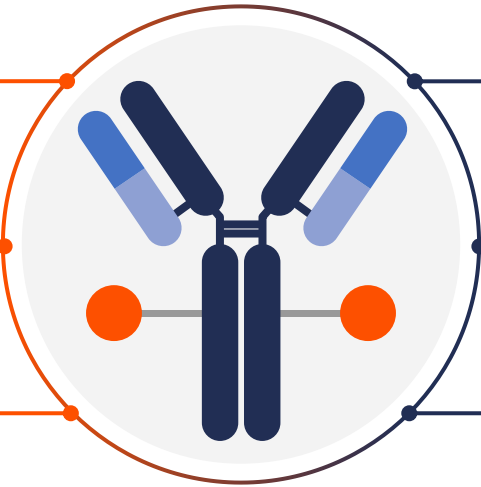
Patientenauswahl:
Aktivierende *HER2*-Mutation

Trastuzumab-Emtansin^{†2}

Patientenauswahl:
Aktivierende *HER2*-Mutation

Telisotuzumab-Vedotin³

Patientenauswahl:
c-Met-Überexpression



Keine Berücksichtigung von Biomarkern

Sacituzumab-Govitecan⁴

ADC-Target:
TROP2

Datopotamab-Deruxtecan⁵

ADC-Target:
TROP2

Patritumab-Deruxtecan⁶

ADC-Target:
HER3

ADC, Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. *FDA- und EMA-Zulassung.^{7,8} †Nicht zugelassen, aber vom NCCN empfohlen.⁹

1. Goto K, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:4852–63; 2. Li BT, et al. *J Clin Oncol.* 2018;36:2532–7; 3. Camidge DR, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 16):103; 4. Patel JD, et al. *J Clin Oncol.* 2024;42(Suppl. 16):8592; 5. Girard N, et al. Präsentation bei: ELCC 2024, Prag, Tschechien. 20.–23. März 2024. 59P; 6. ClinicalTrials.gov. NCT03260491. Auf: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03260491> (Stand: 5. September 2024); 7. FDA. Trastuzumab-Deruxtecan PI. Aktualisiert im April 2024. Auf: <https://bit.ly/4d4PiWd> (Stand: 4. September 2024); 8. EMA. Arzneimittelfachinformation für Trastuzumab-Deruxtecan. Aktualisiert im März 2024. Auf: <https://bit.ly/4bmhRtk> (Stand: 4. September 2024); 9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NSCLC Version 9.2024 – 9. September 2024. Auf: [NCCN.org](https://www.nccn.org) (Stand: 12. September 2024).

Zusammenführung:
Optimierung der Behandlungsergebnisse
bei NSCLC im Spätstadium:
Wichtigste Erkenntnisse

Dr. Helena Yu

Memorial Sloan Kettering Cancer Center
New York, NY, USA



Überblick über den Kursinhalt

1



**EGFR-mutiertes
NSCLC**

- Bedarf
- Neueste Fortschritte
- Praktische Erkenntnisse

2




**EGFR-Wildtyp-
NSCLC**

- Bedarf
- Neueste Fortschritte
- Praktische Erkenntnisse

Aktuelles Modul

3



**Zusammenführung
für eine optimale
Versorgung**

- Patientenmanagement
- Biomarker-Landschaft
- Wichtigste Erkenntnisse

Daten-Updates: EGFR-mutiertes NSCLC



MARIPOSA

Studienkollektiv¹

- Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC
- EGFR-mutiert (Ex19del oder L858R)
- Keine vorherige systemische Therapie bei fortgeschrittener Krankheit
- Asymptomatische oder stabile ZNS-Erkrankung zulässig
- ECOG PS 0 oder 1

Bereits veröffentlichte MARIPOSA-Daten¹

Bei einer medianen Nachbeobachtung von 22,0 Monaten verbesserte **Amivantamab + Lazertinib** als Erstlinienbehandlung das PFS gegenüber **Osimertinib** signifikant (HR 0,70; 95 %-KI 0,58–0,85; $p < 0,001$)

Präsentation der Daten aus der längeren Nachbeobachtung bei der WCLC 2024²

Erstlinie mit **Amivantamab + Lazertinib** vs. **Osimertinib**

	Ami + Laz n = 429	Osimertinib n = 429
Mediane Nachbeobachtung: 31,1 Monate		
mOS	n. b.	37,3 Monate
Intrakranielles PFS	24,9 Monate	22,2 Monate
mTTD	26,3 Monate	22,6 Monate
PFS2	n. b.	32,4 Monate

Mit **Amivantamab + Lazertinib** zeigte sich weiterhin ein **Trend hinsichtlich eines verbesserten OS vs. Osimertinib**

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mOS: medianes Gesamtüberleben; mTTD: mediane Zeit bis zum Behandlungsabbruch; n. b.: nicht bestimmbar; NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; PFS: progressionsfreies Überleben; PFS2: PFS nach erster Folgetherapie; WCLC: World Conference on Lung Cancer.

1. Cho BC, et al. *N Engl J Med.* 2024. doi: 10.1056/NEJMoa2403614; 2. Gadgeel S, et al. Präsentation bei: WCLC 2024. San Diego, CA, USA. 7.–10. September 2024. OA02.03.

Daten-Updates: EGFR-mutiertes NSCLC



MARIPOSA-2

Studienkollektiv¹

- Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC
- EGFR-mutiert (Ex19del oder L858R)
- Krankheitsprogression während oder nach einer Osimertinib-Monotherapie
- Asymptomatische oder stabile Hirnerkrankung zulässig
- ECOG PS 0 oder 1

Bereits veröffentlichte MARIPOSA-2-Daten¹

Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 8,7 Monaten war das PFS unter **Amivantamab + ChT** signifikant länger als unter **ChT** allein (HR für Krankheitsprogression oder Tod 0,48; 95 %-KI 0,36–0,64; $p < 0,001$)

Zweite OS-Zwischenanalyse präsentiert bei der ESMO 2024²

Amivantamab + ChT vs. ChT nach Krankheitsprogression unter Osimertinib

	Ami + ChT n = 131	ChT n = 263
Mediane Nachbeobachtung: 18,1 Monate		
mOS	17,7 Monate	15,3 Monate
mTTD	10,4 Monate	4,5 Monate
PFS2	16,0 Monate	11,6 Monate

OS erreichte nicht die vordefinierte Signifikanzschwelle

Mit **Amivantamab + ChT** wurden signifikant längere Post-Progressions-Ergebnisse erzielt als mit **ChT**

ChT: Chemotherapie; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; ESMO: European Society for Medical Oncology; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mOS: medianes Gesamtüberleben; mTTD: mediane Zeit bis zum Behandlungsabbruch; NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; PFS: progressionsfreies Überleben; PFS2: PFS nach erster Folgetherapie.

1. Passaro A, et al. *Ann Oncol.* 2024;35:77–90; 2. Popat S, et al. Präsentation bei: ESMO 2024. Barcelona, Spanien. 13.–17. September 2024. LBA54.

Daten-Updates: EGFR-Wildtyp NSCLC



HARMONi-2

Studiendesign

- Randomisierte (1:1) doppelblinde Phase-III-Studie
- Die Patienten wurden bis zum Ausbleiben des klinischen Nutzens, bis zum Auftreten nicht vertretbarer Toxizität oder maximal 24 Monate behandelt

Studienkollektiv

- NSCLC (Stadium IIIB, IIIC oder IV)
- Keine EGFR-Mutationen oder kein ALK-Rearrangement
- Keine vorherige systemische Therapie bei fortgeschrittener Krankheit
- PD-L1-TPS ≥ 1 %
- ECOG PS 0 oder 1

Vorab geplante Zwischenanalyse präsentiert bei der WCLC 2024

Erstlinie mit **Ivonescimab** vs. **Pembrolizumab**

	Ivonescimab n = 198	Pembrolizumab n = 200
Mediane Nachbeobachtung: 8,7 Monate		
mPFS	11,1 Monate	5,8 Monate
ORR	50,0 %	38,5 %
DCR	89,9 %	70,5 %
	n = 197	n = 199
TRAEs	89,8 %	81,9 %
TRAEs Grad ≥ 3	29,4 %	15,6 %

Konsistenter PFS-Nutzen in allen vorab definierten Gruppen:

Squamöse Histologie, nicht-squamöse Histologie, TPS 1–49 %, TPS ≥ 50 %, mit Lebermetastasen, mit Hirnmetastasen

Daten-Updates: EGFR-Wildtyp NSCLC



EVOKE-02

Präsentation erster Ergebnisse auf der WCLC 2024

Erstlinie mit **Sacituzumab-Govitecan + Pembro + Carboplatin**

Studiendesign

- Globale, offene Phase-II-Studie

Studienkollektiv

- Fortgeschrittenes/metastasiertes NSCLC
- Keine bekannten gezielt therapiebaren genomischen Veränderungen
- Keine vorherige systemische Therapie bei fortgeschrittener Krankheit
- Jeglicher PD-L1-TPS
- ECOG PS 0 oder 1

Wirksamkeit in allen Histologie- und PD-L1-Untergruppen zu beobachten

Empfohlene Dosis für Sacituzumab-Govitecan: 7,5 mg/kg

Histologie	Nicht-squamös (n = 51)	Squamös (n = 41)	
Mediane Nachbeobachtung	14,5 Monate	14,2 Monate	
mPFS	8,1 Monate	8,3 Monate	
ORR	45,1 %	39,0 %	
PD-L1-TPS	< 1 % (n = 44)	1–49 % (n = 36)	≥ 50 % (n = 12)
mPFS	8,3 Monate	6,8 Monate	n. e.
ORR	43,2 %	33,3 %	66,7 %
Sicherheit	10 mg/kg (n = 29)	7,5 mg/kg (n = 66)	
TEAEs jeglichen Grades/Grad ≥ 3	100 %/93,1 %	100 %/86,4 %	
Führte zum Absetzen von SG	31,0 %	13,6 %	
Führte zur Reduzierung der SG-Dosis	65,5 %	28,8 %	

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; mPFS: medianes progressionsfreies Überleben; n. e.: nicht erreicht; NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; ORR: objektive Ansprechrate; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; SG: Sacituzumab-Govitecan; TEAE: behandlungsbezogenes unerwünschtes Ereignis; TPS: Tumor Proportion Score; WCLC: World Conference on Lung Cancer. Gray J, et al. Präsentation bei: WCLC 2024. San Diego, CA, USA. 7.–10. September 2024. OA08.07.

Daten-Updates: EGFR-Wildtyp NSCLC



TROPION-Lung01

Studienkollektiv¹

- NSCLC (Stadium IIIB, IIIC oder IV)
- ECOG PS 0 oder 1
- Kein vorheriges Docetaxel
- **Ohne AGAs:** 1 oder 2 vorherige Therapielinien, einschließlich Pt-ChT und Anti-PD-1/PD-L1-Therapie
- **Mit AGAs:** 1 oder 2 vorherige zugelassene zielgerichtete Therapien + Pt-ChT und ≤ 1 Anti-PD-1/PD-L1-Therapie

Bereits veröffentlichte TROPION-Lung01-Daten^{1,2}

Der duale primäre PFS-Endpunkt wurde erreicht:
Statistisch signifikante Verbesserung mit **Dato-DXd** vs. **Docetaxel**

Präsentation der OS-Abschlussdaten bei der WCLC 2024¹

Datopotamab-Deruxtecan vs. **Docetaxel** bei vorbehandelten Patienten

	Dato-DXd	Docetaxel
Mediane Nachbeobachtung: 23,1 Monate		
mOS: Intention-to-treat	n = 299 12,9 Monate	n = 305 11,8 Monate
mOS: Nicht-squamös	n = 234 14,6 Monate	n = 234 12,3 Monate
mOS: Squamös	n = 65 7,6 Monate	n = 71 9,4 Monate

In Bezug auf den dualen primären OS-Endpunkt ergab sich eine **numerische Verbesserung** mit **Dato-DXd** vs. **Docetaxel**, die jedoch **nicht statistisch signifikant war**¹

AGA: zielgerichtet therapierbare genetische Veränderung; Dato-DXd: Datopotamab-Deruxtecan; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; (m)OS: (medianes) Gesamtüberleben; NSCLC: nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom; PD-1: Programmed Cell Death Protein 1; PD-L1: Programmed Death Ligand-1; PFS: progressionsfreies Überleben; Pt-ChT: platinbasierte Chemotherapie; WCLC: World Conference on Lung Cancer.

1. Sands J, et al. Präsentation bei: WCLC 2024. San Diego, CA, USA. 7.–10. September 2024. OA08.03; 2. Ahn M-J, et al. *Ann Oncol.* 2023;34(Suppl. 2):S1305–6.