

2023 ASCO[®] ANNUAL MEETING

Stadium IV: Zielgerichtete Therapie

Prof. Dr. med. N. Reinmuth
Asklepios Fachkliniken München-Gauting

#ASCO2023



2023 ASCO
ANNUAL MEETING
PARTNERING WITH PATIENTS
THE CORNERSTONE OF
CANCER CARE AND RESEARCH



2023 ASCO
ANNUAL MEETING
PARTNERING WITH PATIENTS
THE CORNERSTONE OF
CANCER CARE AND RESEARCH



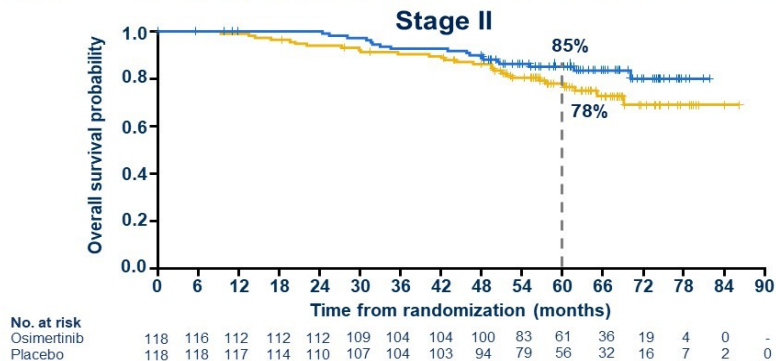
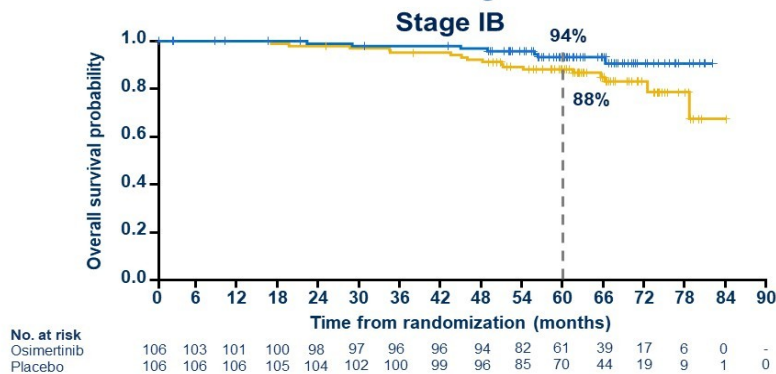
Therapie des Onkogen-Alterierten NSCLC Stadium IV

Highlights...

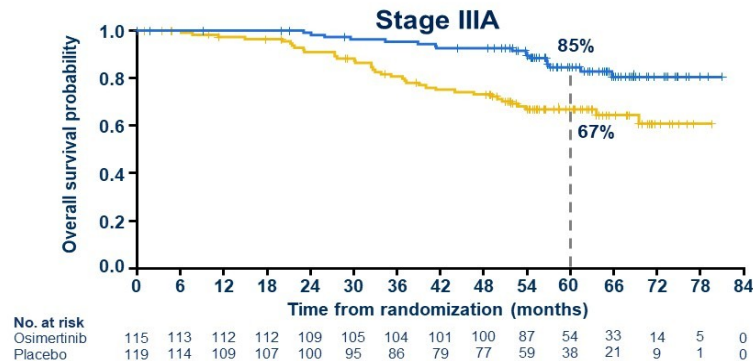
- EGFRmut adjuvant
- EGFRmut Stadium IV
- Kras
- Und noch viel mehr...

ADAURA: Impact on subsequent therapies?

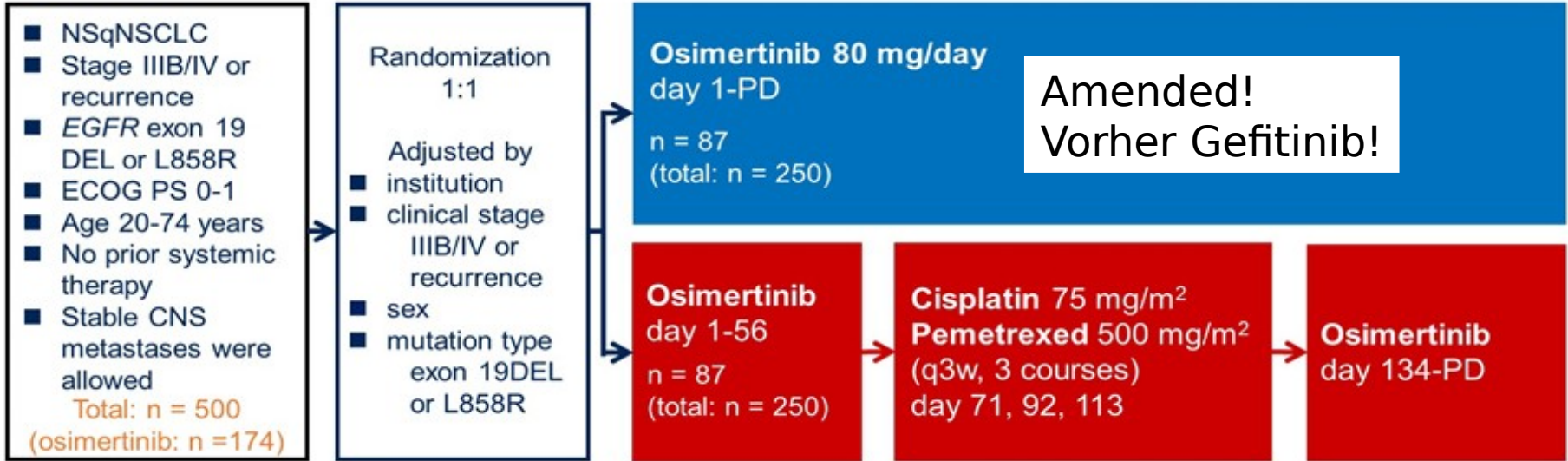
Overall survival by disease stage



	Stage IB	Stage II	Stage IIIA
5 year OS rate, % (95% CI)			
Osimertinib	94 (86, 97)	85 (77, 91)	85 (76, 91)
Placebo	88 (80, 93)	78 (69, 85)	67 (57, 75)
Overall HR (95% CI)	0.44 (0.17, 1.02)	0.63 (0.34, 1.12)	0.37 (0.20, 0.64)



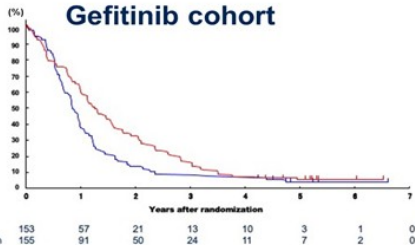
JCOG1404/WJOG8214L study design (revised)



In October 2018, EGFR-TKI was changed from gefitinib to osimertinib considering the results of FLAURA study.

JCOG1404: OS (primary Endpoint) und PFS

Gefitinib cohort



Median PFS (95% CI), months

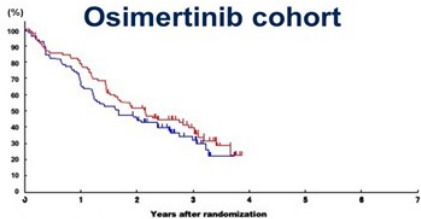
Standard arm 9.6 (9.6-12.0)

Experimental arm 14.4 (12.0-18.0)

HR (95% CI) 0.687 (0.544-0.867) p=0.0015*

* Two-sided p-value calculated from log-rank test.

Osimertinib cohort



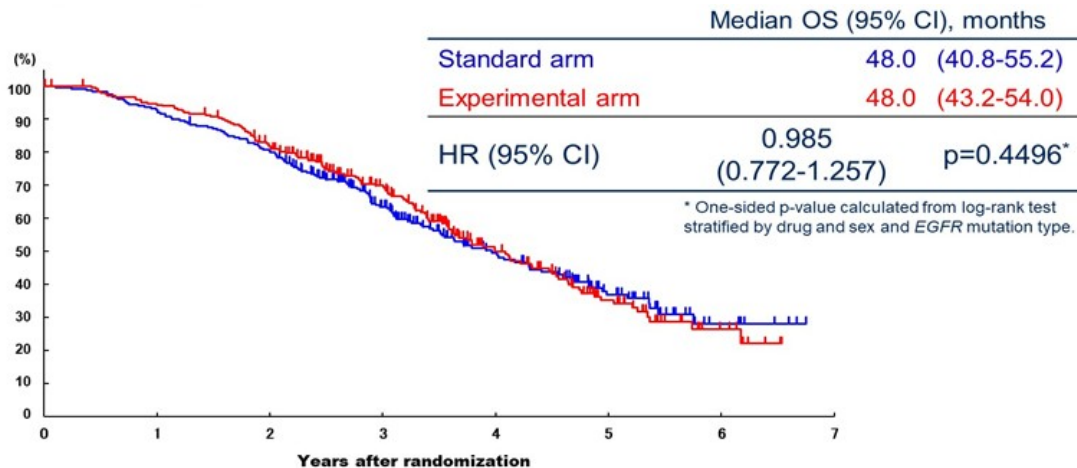
Median PFS (95% CI), months

Standard arm 20.4 (14.4-28.8)

Experimental arm 25.2 (18.0-34.8)

HR (95% CI) 0.812 (0.572-1.155) p=0.2475*

* Two-sided p-value calculated from log-rank test.



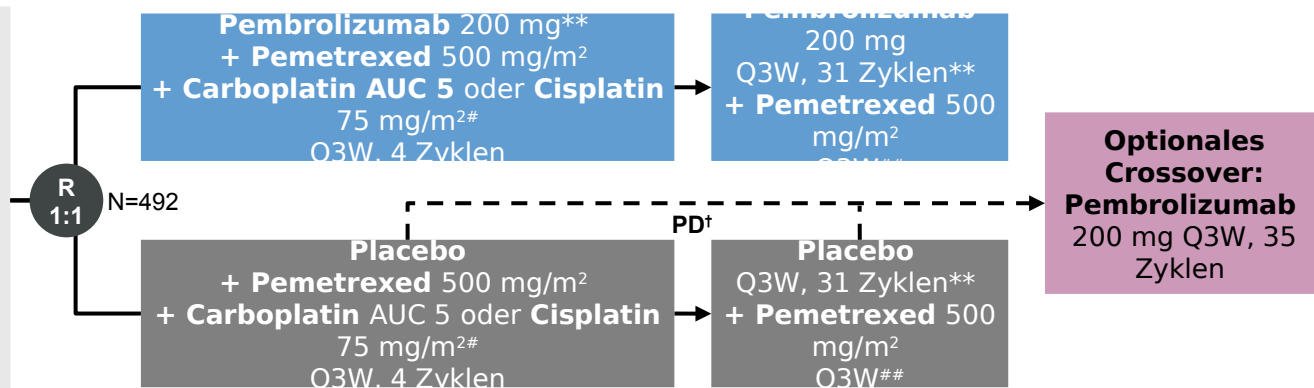
Standard arm	250	232	200	124	70	36	7	0
Experimental arm	251	234	198	134	70	33	8	0

- OS was not improved
- no difference in Gefitinib and Osimertinib cohorts

KEYNOTE-789

Studienpopulation

- Histologisch/zytologisch bestätigtes Nicht-Plattenepithel-NSCLC im Stadium IV
- *EGFR*-DEL19- oder -L858R-Mutation
- ECOG PS 0 oder 1
- PD nach RECIST v1.1:
 - Nach *EGFR*-TKI der 1. oder 2. Generation ohne T790M-Mutation
 - Nach *EGFR*-TKI der 1. oder 2. Generation mit T790M-Mutation und Osimertinib-Versagen
- Osimertinib-Versagen als 1L-Therapie, unabhängig vom T790M-Status



Stratifizierungsfaktoren:

- PD-L1 TPS*: <50% vs ≥50%
- Behandlungshistorie: mit vs ohne Osimertinib
- Geographische Region: Ostasien vs Nicht-Ostasien

Endpunkte

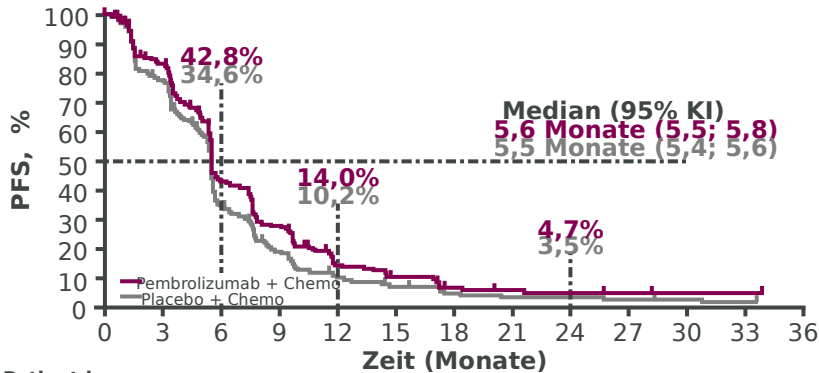
- **Dualer primärer Endpunkt:** PFS mittels RECIST v1.1 nach BICR und OS
- **Sekundäre Endpunkte:** ORR und DOR mittels RECIST v1.1 nach BICR, Sicherheit und Patient:innen-berichtetes Outcome

*Die PD-L1-Expression wurde zentral mittels PD-L1 IHC 22C3 pharmDx (Agilent Technologies, Carpinteria, CA) bestimmt; **Bei nachweislicher PD, aber klinischem Benefit, kann eine Pembrolizumab-Monotherapie mit einer Gesamtzahl von 35 Verabreichungen durchgeführt werden; #Die Entscheidung über die Durchführung einer Carboplatin- oder Cisplatin-Therapie liegt im Ermessen des Prüfarztes/-ärztin; ##Die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed kann über 35 Zyklen hinaus bis zum Erreichen eines Abbruchkriteriums fortgesetzt werden, wenn die Patient:innen davon profitieren. Die Pembrolizumab- oder die Placebo-Gabe ist jedoch auf 35 Zyklen begrenzt; †Patient:innen konnten den Behandlungsarm jederzeit wechseln. Um für einen Crossover in Frage zu kommen, musste eine BICR verifizierte PD vorliegen.

KEYNOTE-789

PFS nach 2. Interimsanalyse (RECIST v1.1., BICR)*

	Ereignisse, N (%)	HR (95% KI)	P-Wert#
Pembrolizumab + Chemotherapie	198 (80,8)	0,80 (0,65; 0,97)	0,012 2
Placebo + Chemotherapie	214 (86,6)		

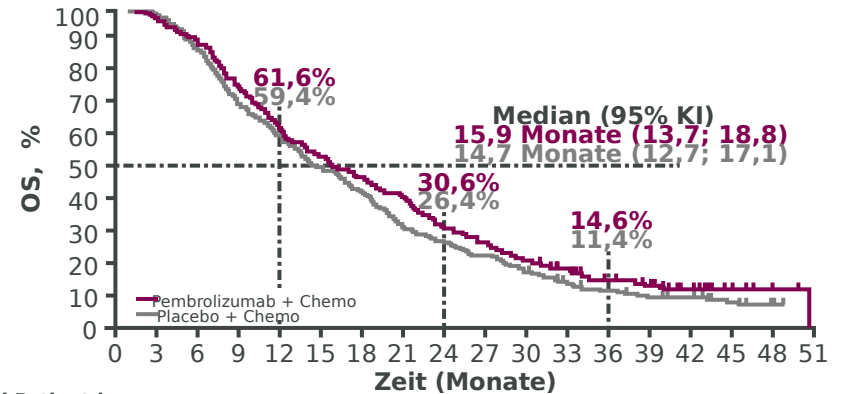


Anzahl Patient:innen

Pembrolizumab + Chemo	245	181	90	57	25	17	9	6	5	3	1	1	0
Placebo + Chemo	247	184	75	37	19	12	7	5	5	4	3	2	0

OS der finalen Analyse**

	Ereignisse, N (%)	HR (95% KI)	P-Wert#
Pembrolizumab + Chemotherapie	214 (87,3)	0,84 (0,69; 1,02)	0,036 2
Placebo + Chemotherapie	224 (90,7)		



Anzahl Patient:innen

Pembrolizumab + Chemo	245	234	217	182	151	129	114	99	75	65	50	40	29	23	13	7	3	0
Placebo + Chemo	247	237	211	169	146	122	103	76	65	55	42	31	24	19	17	10	3	0

*Mediane Zeit (Bereich) zwischen Randomisierung und Daten-Cut-Off: 28,6 (16,0; 40,4) Monate. Daten-Cut-Off: 3. Dezember 2021;

**Mediane Zeit (Bereich) zwischen Randomisierung und Daten-Cut-Off: 42,0 (29,5; 53,9) Monate. Daten-Cut-Off: 17. Januar 2023;

#Wirksamkeitsgrenze, **P=0,0117** für PFS (2. Interimsanalyse) und OS (Finale Analyse).

Phase 1/2 SYMPHONY study: BLU-945 monotherapy and in combination with osimertinib (OSI) in previously treated patients with advanced *EGFR*-mutant (*EGFRm*) NSCLC

SYMPHONY (NCT04862780) study design and patient characteristics

Key eligibility criteria	Phase 1 (dose escalation)	BLU-945	
		Monotherapy ^b (n=112)	Combination ^c (n=55)
<ul style="list-style-type: none"> Adults with metastatic <i>EGFRm</i> NSCLC No other known oncogenic tumor drivers ECOG status 0-1 Prior treatment with ≥ 1 <i>EGFR</i> TKI with activity against T790M; progression on osimertinib as last therapy (part 1B only) 	Part 1A (N=112) BLU-945 monotherapy BOIN design Starting dose: 25 mg QD ^a Initiated May 2021		
	Part 1B (N=55) BLU-945 + osimertinib (80 mg) Starting dose: BLU-945 200 mg QD ^a Initiated June 2022		
	All combination patients received osimertinib as last line of therapy without a washout period		
	Primary endpoints MTD, RP2D, safety		
	Characteristic		
	Age, years, median (min, max)	63 (34, 84)	62 (28, 87)
	Age group, n (%)		
<65 years	63 (56.3)	32 (58.2)	
≥ 65 years	49 (43.8)	23 (41.8)	
Female, n (%)	74 (66.1)	34 (61.8)	
CNS metastases at baseline, n (%)	43 (38.4)	17 (30.9)	
Prior LOT, median (min, max)	3.5 (1, 13)	2 (1, 7)	

- Patients enrolled in the phase 1 dose escalation were heavily pretreated
- 94% of monotherapy and 89% of combination patients had an additional *EGFR* and/or detectable additional genetic alteration
- Combination dose escalation is ongoing

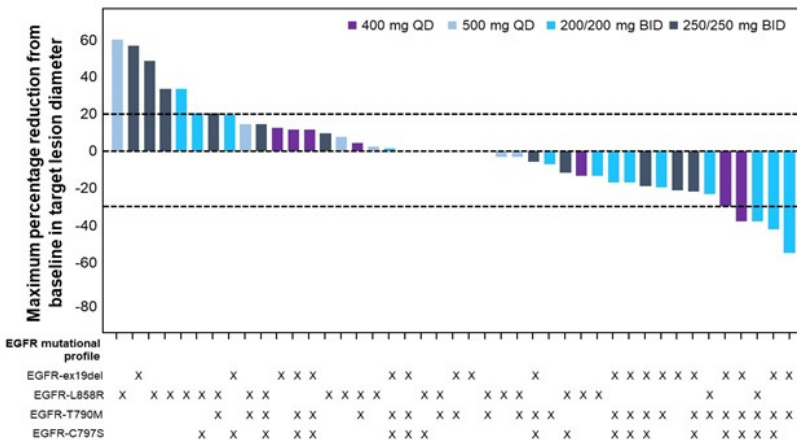
^aBID dosing was also evaluated. ^b25–600 mg QD; 100–300 mg BID. ^c200–400 mg QD; 100–200 mg BID with OSI 80 mg QD.

BID, twice daily; BOIN, Bayesian optimal interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; ex19del, exon 19 deletion; LOT, line of therapy; MTD, maximum tolerated dose; QD, every day; RP2D, recommended phase 2 dose; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

BLU-945 is an investigational, next-generation, oral tyrosine kinase inhibitor (TKI) that targets common *EGFR*-activating and T790M and C797X resistance mutations, while being selective against *EGFR* wild type (WT).

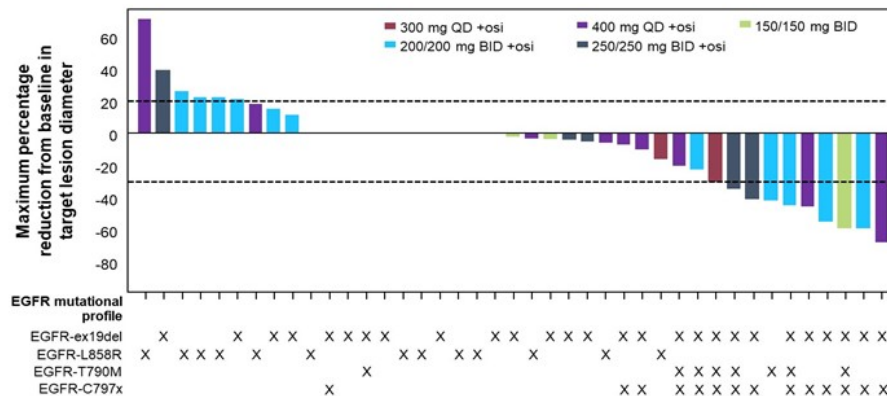
BLU-945: Tolerability and Efficacy

BLU-945 monotherapy antitumor activity^a



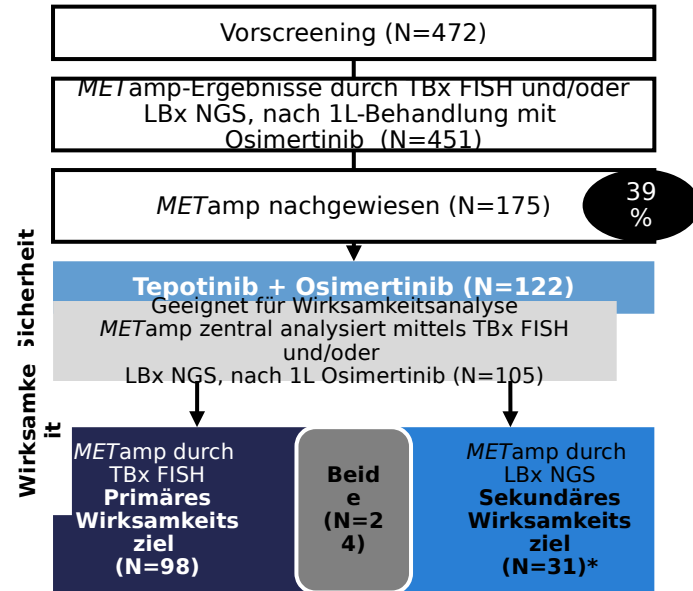
- Heavily pretreated population resulting in disease heterogeneity
- Tumor reduction and two confirmed partial responses were observed at higher dose levels of BLU-945 monotherapy
- Limited durability of clinical benefit observed, likely due to late-line disease heterogeneity and off-target resistance

Early BLU-945 + osimertinib antitumor activity^a



TRAEs, N=112		
TRAEs, n (%)	Any grade	Grade $\geq 3^a$
Safety population		
Any TRAE	86 (76.8)	37 (33.0)
EGFR-related TRAEs (all patients)		
Rash	11 (9.8)	0
Diarrhea	7 (6.3)	0
Dry skin	4 (3.6)	0
Paronychia	2 (1.8)	0
AEs in $\geq 25\%$ of patients		
ALT	41 (36.6)	25 (22.3)
Nausea	38 (33.9)	3 (2.7)
AST	37 (33.0)	12 (10.7)
Headache	31 (27.7)	0
Vomiting	30 (26.8)	1 (>1)

INSIGHT 2 - Interimsanalyse Tepotinib + Osimertinib bei *EGFR*-mutiertem NSCLC mit *MET*-Amplifikation nach Erstlinienbehandlung mit Osimertinib



Ausgangscharakteristika, N (%)		Tepotinib + Osimertinib (N=122)
Medianes Alter, Jahre (Bereich)		61 (20; 84)
Geschlecht	Weiblich	73 (59,8)
	Männlich	49 (40,2)
Ethnie**	Asiatisch	73 (59,8)
	Weiß	43 (35,2)
Raucher:innenstatus	Nie	83 (68,0)
	Früher/aktuell	39 (32,0)
ECOG-PS	0	34 (27,9)
	1	88 (72,1)
Hirnmetastasen (IRC)	Ja	21 (17,2)
	Nie	101 (82,8)
EGFR-Mutation#	Del19	72 (59,0)
	L858R	44 (36,1)
Zeit unter 1L-Behandlung mit Osimertinib#	<12 Monate	35 (28,7)
	≥12 Monate	79 (64,8)

- *METamp* nachgewiesen durch: **TBx FISH** (*MET* GCN ≥5 und/oder *MET/CEP7* ≥2) und/oder durch **LBx NGS** (*MET* GCN ≥2,3; Archer®)

Primärer Endpunkt
Objektives Ansprechen gemäß IRC bei Patient:innen mit zentral durch **TBx FISH** nachgewiesener *METamp*

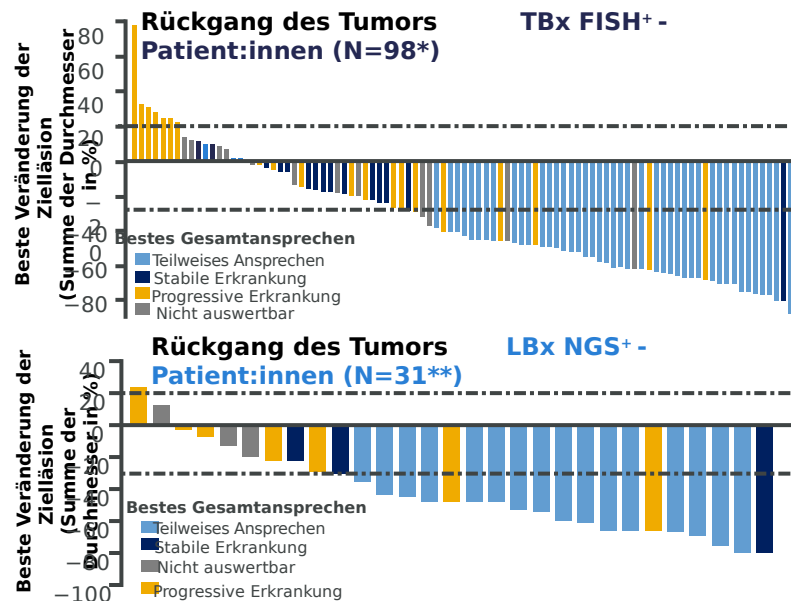
*Bei 7 Patient:innen wurde *METamp* nur durch zentrale LBx-NGS nachgewiesen (TBx-FISH war bei 5 Patient:innen nicht auswertbar; TBx-FISH war bei 2 Patient:innen negativ). **Bei 6 Patient:innen wurde die Ethnie unbekannt/nicht erhoben worden; #*EGFR*-Mutationen waren bei 6 Patient:innen Andere Exon-21-Mutationen/andere. *8 Patient:innen erhielten kein 1L Osimertinib. LBx, Flüssigbiopsie; *MET*, mesenchymal-epithelialer Übergangsfaktor; *METamp*, *MET*-Amplifikation; TBx, Gewebebiopsie.

INSIGHT 2 - Wirksamkeit bei TBx FISH⁺ und LBx NGS⁺

Art des Ansprechens		TBx FISH ⁺ (N=98)	LBx NGS ⁺ (N=31)
BOR, N (%)	PR	43 (43,9)	16 (51,6)
	SD	15 (15,3)	3 (9,7)
	PD	23 (23,5)	7 (22,6)
	NE	17 (17,3)	5 (16,1)
ORR	% (95% KI)	43,9 (33,9; 54,3)	51,6 (33,1; 69,8)
DOR	Median, Monate (95% KI)	9,7 (5,6; NE)	5,6 (2,9; NE)
	Ereignisse, N (%)	11 (25,6)	7 (43,8)
PFS	Median, Monate (95% KI)	5,4 (4,2; 7,1)	4,6 (2,7; 6,9)
	Ereignisse, N (%)	51 (52,0)	19 (61,3)
OS	Median, Monate (95% KI)	NE (11,1; NE)	ne (6,8; NE)
	Ereignisse, N (%)	23 (23,5)	9 (29,0)

*4 Patient:innen wurden ausgeschlossen, da keine Baseline-/Post-Baseline-Messung verfügbar war;
 **2 Patient:innen wurden ausgeschlossen, weil keine Baseline-/Post-Baseline-Messung verfügbar war.

BOR Best Overall Response, DOR Duration of Response, *EGFR*m, *EGFR*-mutiert; LBx, Flüssigbiopsie; MET, mesenchymal-epithelialer Übergangsfaktor; *MET*amp, *MET*-Amplifikation; NGS, Sequenzierung der nächsten Generation; TBx, Gewebebiopsie.



INSIGHT 2 - Sicherheit

- Behandlungsbedingte UE führten bei 21 (17,2%) Patient:innen zu einer Dosisreduzierung
 - Die Tepotinib-Dosis wurde bei 19 Patient:innen reduziert
 - Osimertinib-Dosis wurde bei 4 Patient:innen reduziert
- 7 Patient:innen (5,7%) brachen die Behandlung aufgrund von behandlungsbedingten UE ab
- Bei zwei Patient:innen traten UE auf, die zum Tod führten und von Studienärzt:innen als potenziell mit einem der Studienmedikamente in Verbindung stehend angesehen wurden
 - 1 Patient:in hatte Pneumonie/Pneumonitis
 - 1 Patient:in hatte Dyspnoe/Pneumonitis

TRAE, N (%)	Tepotinib + Osimertinib (N=122)	
Alle Grade	99 (81,1)	
≥ Grad 3	34 (27,9)	
Führte zur Dosisreduzierung	21 (17,2)	
Führte zum Behandlungsabbruch	7 (5,7)	
Führte zum Tod	2 (1,6)	
>15% der Patient:innen, N (%)	Alle Grade	≥ Grad 3
Diarrhö	57 (46,7)	0
Periphere Ödeme	42 (34,4)	5 (4,1)
Paronychie	25 (20,5)	1 (0,8)
Verminderter Appetit	22 (18,0)	4 (3,3)
Übelkeit	20 (16,4)	2 (1,6)

WU-KONG6: Sunvozertinib für NSCLC mit *EGFR*-Exon20-Insertionsmutationen

Wichtigste Einschlusskriterien

- Lokal-fortgeschrittenes oder metastasiertes NSCLC
- Bestätigte *EGFR*-Exon20ins im Tumorgewebe
- 1-3 vorherige systemische Therapielinien
- Krankheitsprogression während oder nach Platin-basierter Chemotherapie

DZD9008
300 mg, QD

Primärer Endpunkt

- ORR beurteilt* nach IRC

Sekundärer Endpunkt

- DOR beurteilt* nach IRC
- ORR (beurteilt durch Prüfarzt/-ärztin), PFS, DCR und Veränderung der Tumorgroße
- OS
- Sicherheit und Verträglichkeit
- Pharmakokinetik

Daten-Cut-Off der Analyse: 17. Oktober 2022.

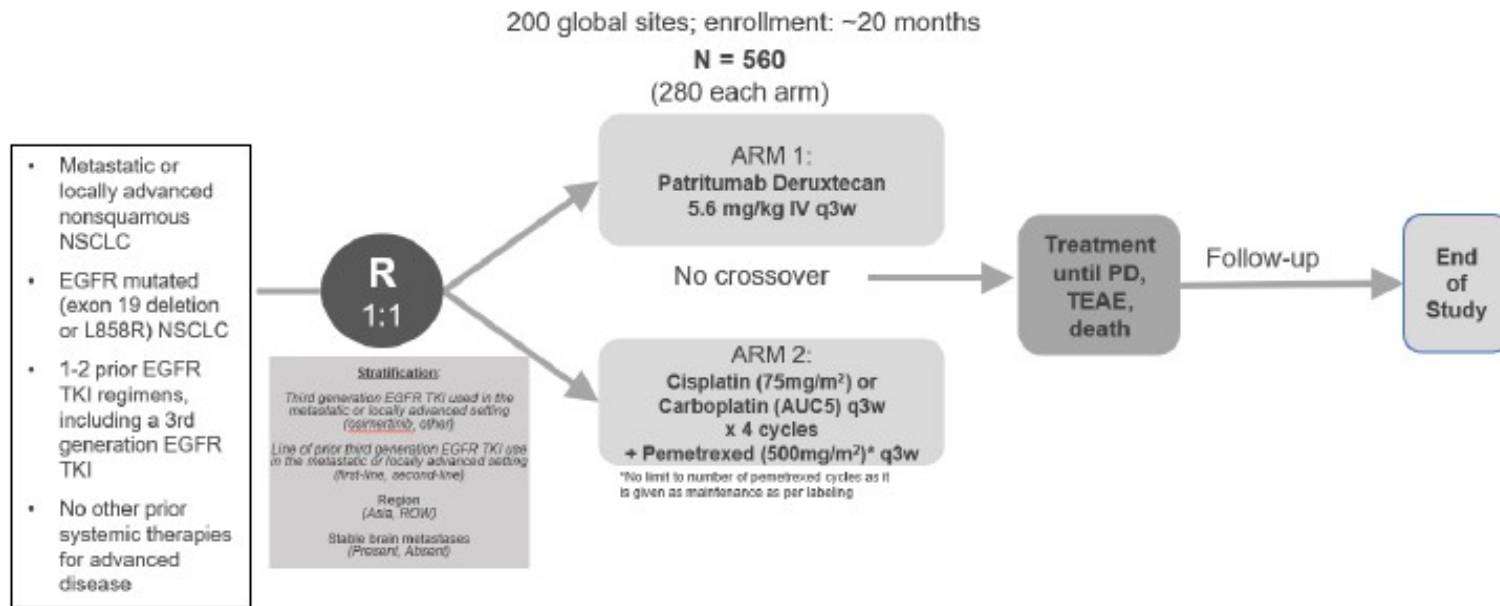
*Gemäß RECIST v1.1. Tumorbeurteilung alle 6 Wochen.

WU-KONG6: Sicherheitsprofil

Häufige therapiebedingte UE (PT)	Alle Grade N=104	Grad ≥ 3 N=104
Diarrhö	70 (67,3)	8 (7,7)
Erhöhte CPK im Blut	60 (57,7)	18 (17,3)
Hautausschlag	56 (53,8)	1 (1,0)
Anämie	51 (49,0)	6 (5,8)
Erhöhtes Kreatinin im Blut	39 (37,5)	0 (0,0)
Paronychie	34 (32,7)	2 (1,9)
Körpergewichtsverlust	30 (28,8)	1 (1,0)
Reduktion der weißen Blutkörperchen	27 (26,0)	0 (0,0)
Erhöhte Lipase	27 (26,0)	2 (1,9)
Erbrechen	25 (24,0)	1 (1,0)
Verminderter Appetit	25 (24,0)	2 (1,9)
Geschwür im Mund	24 (23,1)	0 (0,0)

CPK, Creatinkinase.

HERTHENA-Lung02: Patritumab Deruxtecan Versus Platinum-based Chemotherapy

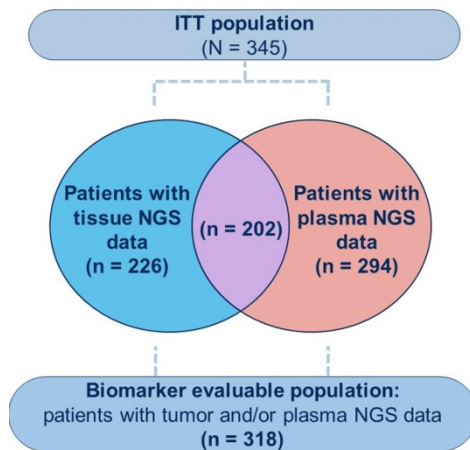


AUC = area under the concentration time curve; EGFR = epidermal growth factor receptor; IV = intravenous; NSCLC = non-small cell lung cancer; PD = progressive disease; Q3W = every 3 weeks; ROW=rest of world; TEAE = treatment-emergent adverse event; TKI = tyrosine kinase inhibitor

Take home: Neues zu EGFR

- Die adjuvante Therapie mit Osimertinib bei EGFRmut NSCLC nach kompletter Resektion und adj. Chemotherapie führt zu einem klinisch relevanten Überlebensvorteil
- Die Insertion von Cis/Pem zu EGFR TKI bei unselektierten Patienten zeigte nur moderaten Nutzen
- Tepotinib + Osimertinib bei EGFR-mutiertem NSCLC mit MET-Amplifikation
- Blu 945 zeigte vielversprechende Aktivität als Monotherapie und in Kombination mit Osimertinib
- DZD9008 zeigte vielversprechende Aktivität bei NSCLC mit EGFR exon 20ins

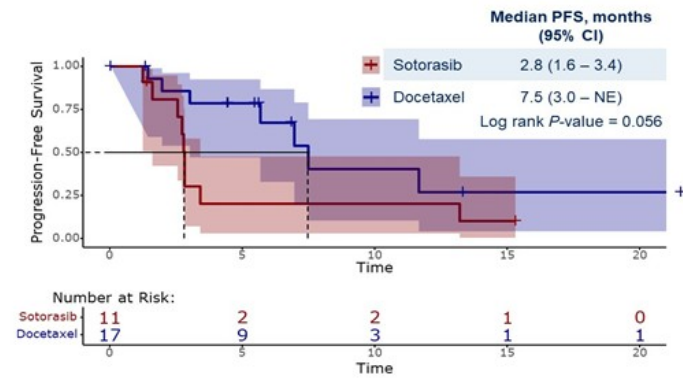
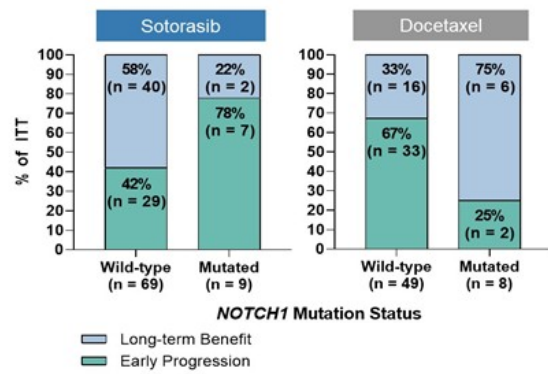
Biomarker subgroup analyses of CodeBreakK 200



	Number of Patients		Hazard Ratio (95% CI)
	Sotorasib	Docetaxel	
All patients	164	154	0.68 (0.52, 0.88)
TP53			
Altered	89	92	0.83 (0.58, 1.18)
Wild-type	75	62	0.48 (0.30, 0.75)
STK11			
Altered	60	60	0.68 (0.45, 1.05)
Wild-type	104	94	0.65 (0.46, 0.92)
KEAP1			
Altered	46	36	0.84 (0.48, 1.47)
Wild-type	118	118	0.62 (0.45, 0.84)
EGFR			
Altered	31	35	0.86 (0.47, 1.58)
Wild-type	133	119	0.63 (0.46, 0.86)
BRAF			
Altered	7	9	–
Wild-type	157	145	0.63 (0.48, 0.83)
ALK			
Altered	19	15	0.72 (0.33, 1.57)
Wild-type	145	139	0.70 (0.53, 0.93)
MET			
Altered	18	21	0.52 (0.21, 1.29)
Wild-type	146	133	0.73 (0.55, 0.97)

	Number of Patients		Hazard Ratio (95% CI)
	Sotorasib	Docetaxel	
ERBB2			
Altered	13	13	1.02 (0.40, 2.59)
Wild-type	151	141	0.67 (0.50, 0.88)
RET			
Altered	10	11	0.49 (0.16, 1.52)
Wild-type	154	143	0.68 (0.52, 0.90)
ROS1			
Altered	12	5	–
Wild-type	152	149	0.68 (0.52, 0.89)
NTRK1, 2, 3			
Altered	35	18	0.59 (0.29, 1.20)
Wild-type	129	136	0.66 (0.49, 0.88)
KRAS, NRAS			
Altered	11	17	0.62 (0.21, 1.82)
Wild-type	153	137	0.67 (0.50, 0.89)
PIK3CA			
Altered	16	14	0.88 (0.35, 2.21)
Wild-type	148	140	0.64 (0.49, 0.85)

In a limited dataset, NOTCH1m had an early progression signal

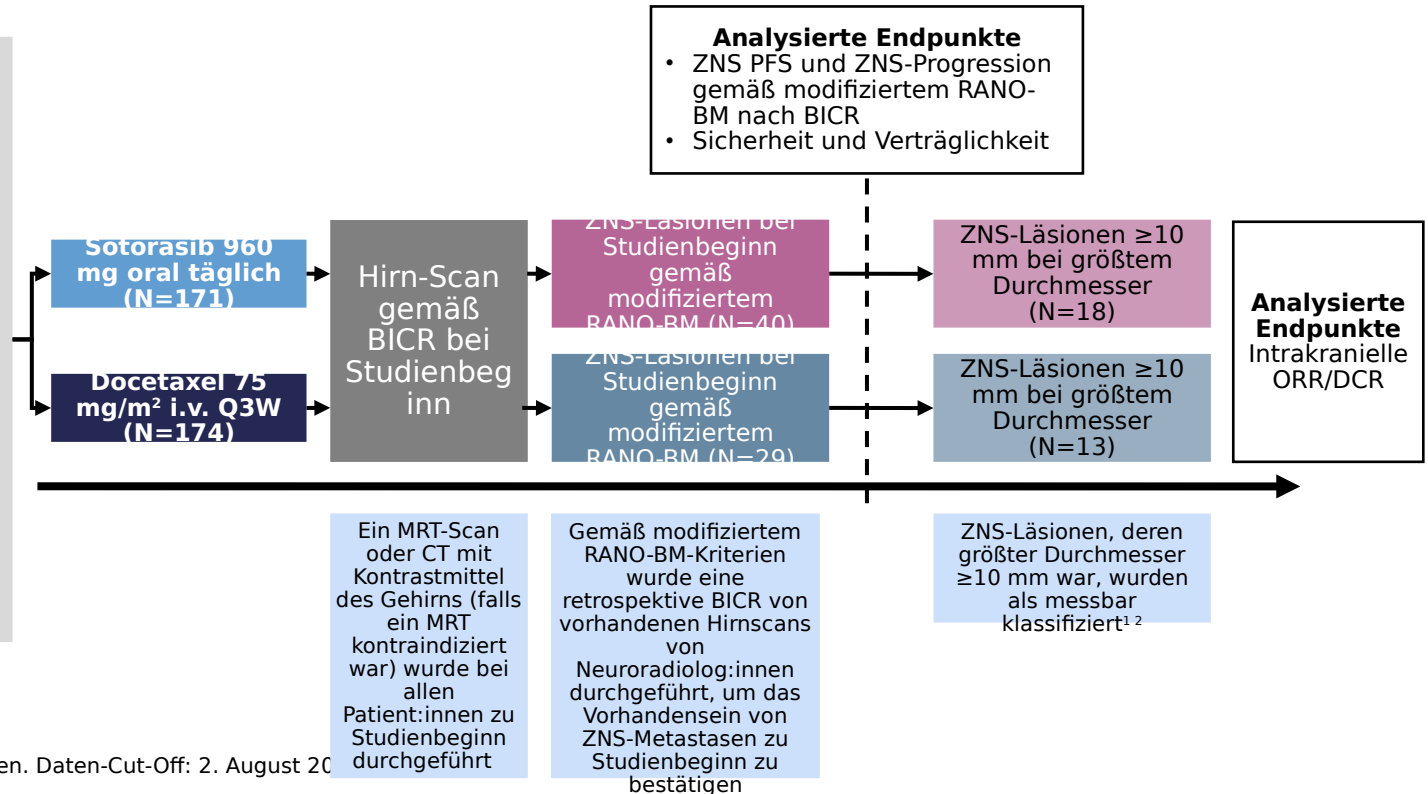


Long-term benefit defined as ≥ 6 months PFS; early progression defined as < 3 months PFS with no clinical responders (no complete/partial responders). Left-hand figure includes patients with NOTCH1 mutation or wild-type who were classified as having early progression or long-term benefit. Right-hand figure includes all biomarker-evaluable patients with NOTCH1 mutation.

CodeBreakK 200 - Post-hoc-Analyse intrakranielle Wirksamkeit

Wichtigste Einschlusskriterien

- Erwachsene mit lokal- fortgeschrittenem und nicht-resezierbarem oder metastasiertem *KRAS*-G12C-mutiertem NSCLC, die ≥ 1 vorherige Behandlung einschließlich platinbasierter Chemotherapie und Checkpoint-Inhibitor erhalten hatten
- Patient:innen mit behandelten und kontrollierten oder stabilen Hirnmetastasen waren teilnahmeberechtigt, falls Hirnmetastasen reseziert wurden oder falls sie eine WBRT oder SRT erhalten hatten, die mindestens 4 bzw. 2 Wochen vor Studientag 1 endete

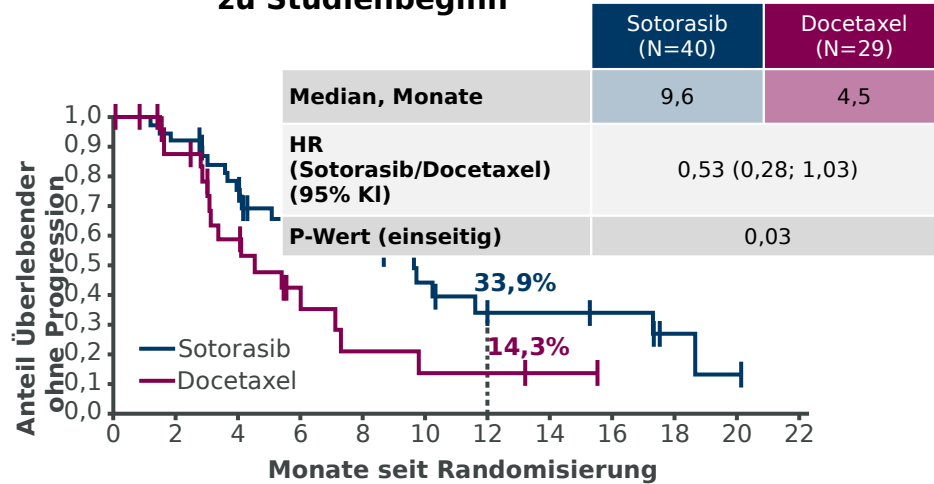


Medianes Follow-Up von 20 Monaten. Daten-Cut-Off: 2. August 2023

1. Wu et al. J Clin Oncol 2018; 36(26):2702-2709; 2. Gadgeel et al J Clin Oncol 2016;38(14):1505-1517.

CodeBreakK 200 - ZNS-PFS und ORR

ZNS-PFS bei Patient:innen mit ZNS-Läsionen zu Studienbeginn



Anzahl Patient:innen

Sotorasib	40	36	27	15	13	9	6	6	5	2	1	0
Docetaxel	29	21	12	6	3	2	2	1	0			

Die mediane Zeit bis zur ZNS-Progression oder bis zum Tod jeglicher Ursache war bei Patient:innen, die mit Sotorasib vs Docetaxel behandelt wurden, länger (9,6 Monate vs 4,5 Monate; HR 0,53 [95% KI 0,28; 1,03]; p=0,03)

Variable, N (%)	Patient:innen mit stabiler Erkrankung/vorbehandelten ZNS-Läsionen zu Studienbeginn	
	Sotorasib N=18	Docetaxel N=13
Bestätigte ORR	6 (33,3)	2 (15,4)
CR	1 (5,6)	1 (7,7)
PR	5 (27,8)	1 (7,7)
SD	9 (50,0)	9 (69,2)
PD	1 (5,6)	2 (15,4)
Nicht auswertbar**	2 (11,2)	0
DCR	15 (83,3)	11 (84,6)

IMpower010: Exploratory analysis of disease-free survival by KRAS status in patients with stage II-IIIa NSCLC treated with adjuvant atezolizumab vs best supportive care.

	Atezolizumab median DFS, mo	BSC median DFS, mo	DFS HR (vs BSC) 95% CI
Stage II-IIIa WES-BEP	NR n=270	31.4 n=266	0.70 0.54, 0.91
KRAS WT stage II-IIIa WES-BEP	42.3 n=208	31.4 n=210	0.74 0.55, 1.00
mKRAS stage II-IIIa WES-BEP	NR n=62	25.2 n=56	0.56 0.32, 0.99
mKRAS SP263-evaluable stage II-IIIa WES-BEP	NR n=61	25.2 n=56	0.57 0.32, 1.02
mKRAS SP263-evaluable PD-L1 TC ≥1% stage II-IIIa WES-BEP	NR n=39	21.7 n=32	0.52 0.25, 1.08
mKRAS SP263-evaluable PD-L1 TC <1% stage II-IIIa WES-BEP	NR n=22	31.6 n=24	0.67 0.26, 1.73

NR, not reached; WT, wild type.

Take home: Kras

- IMpower010: DFS durch Atezolizumab unabhängig vom KRAS Status verbessert
- Sotorasib zeigte zerebrale Aktivität.
- Sotorasib zeigte in der Codebreak 200 Studie einen klinischen Nutzen vs Docetaxel bei versch. Subgruppen (zB STK11, KEAP1, p53). NOTCH1 Mutation als neg. Prädiktor?
- Ausblick: Sotorasib + Chemotherapie?
- Neue Generation von Kras G12C Inhibitoren: JDQ443

**Vielen Dank für die
Aufmerksamkeit!**

n.reinmuth@asklepios.com