

Nicht kleinzelliges Lungenkarzinom

Neue Ergebnisse zu den Studien MARIPOSA und MARIPOSA-2

Unter den Studien zur Behandlung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms wurden beim ESMO-Jahreskongress auch neue Auswertungen von MARIPOSA-2 und MARIPOSA präsentiert. Der MET- und EGFR-gerichtete bispezifische Antikörper Amivantamab wurde in Kombination mit einer Chemotherapie oder dem EGFR-Inhibitor Lazertinib untersucht.

Verbesserte Wirksamkeit durch zusätzliche Gabe von Amivantamab

Die dreiarmlige MARIPOSA-2-Studie untersuchte 2:2:1-randomisiert die Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) nach Osimertinib-Versagen mit Amivantamab (Rybrentan®) plus Lazertinib und Chemotherapie versus Chemotherapie versus Amivantamab plus Chemotherapie. Im Vergleich von Chemotherapie mit oder ohne Amivantamab zeigte sich in der zweiten präspezifizierten Zwischenanalyse weiterhin ein numerischer Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens (OS) durch den EGFR-MET-Antikörper (1).

Im Median lebten die Patienten 17,7 versus 15,3 Monate (Hazard Ratio [HR]: 0,73; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,54–0,99; $p = 0,039$). Nach 12 Monaten waren 70 versus 63% und nach 18 Monaten 50 versus 40% der Patienten unter Amivantamab plus Chemotherapie beziehungsweise alleiniger Chemotherapie am Leben. Die Zeit bis zur symptomatischen Progression zeigte ebenfalls einen Vorteil für die Amivantamab-haltige Therapie mit median 16,0 versus 11,8 Monaten

(HR: 0,73; 95%-KI: 0,55–0,96; $p = 0,026$). Die Zeit bis zum Therapieabbruch war signifikant verschieden zwischen den beiden Studienarmen. Amivantamab plus Chemotherapie wurden median 10,4 Monate appliziert gegenüber 4,5 Monaten der alleinigen Chemotherapie (HR: 0,42; 95%-KI: 0,33–0,53; $p < 0,0001$). Nach 12 Monaten waren 40 versus 11% und nach 18 Monaten 22 versus 4% der Patienten noch unter Studienmedikation. Die Zeit bis zur nachfolgenden Therapie war mit median 12,2 versus 6,6 Monaten ebenfalls signifikant verlängert für Patienten im Amivantamab-Arm (HR: 0,51; 95%-KI: 0,39–0,65; $p < 0,0001$). 51 versus 24% und 31 versus 12% der Patienten waren nach 12 und 18 Monaten ohne Beginn der ersten nachfolgenden Therapie.

Auch mit der längeren Nachbeobachtungszeit werden die Ergebnisse der vorteilhafteren Wirksamkeit von Amivantamab plus Chemotherapie versus Chemotherapie bei EGFR-mutiertem fortgeschrittenem NSCLC nach Progression unter Osimertinib bestätigt, folgerten die Autoren. Diskutant Jürgen Wolf, Köln, verwies aber auch auf die teils schweren Nebenwirkungen, die bei der Therapieentscheidung berücksichtigt werden sollten.

unter Amivantamab und Lazertinib signifikant seltener auftraten als unter Osimertinib. MET-Amplifikationen wurden bei 4,4 versus 13,6% der Patienten ($p = 0,017$) und sekundäre EGFR-Resistenzmutationen bei 0,9 versus 7,9% der Patienten ($p = 0,014$) identifiziert. Bei anderen Resistenzmechanismen wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt. Insgesamt konnten bei 68% der Patienten im Kombinationsarm versus 61% derer im Osimertinib-Arm keine klaren Resistenzmechanismen zugeordnet werden. Bei Patienten mit bekannten Resistenzmechanismen waren diese unter Osimertinib heterogener im Vergleich zur Amivantamab-Lazertinib-Therapie. Zudem wurde unter Osimertinib mit 42,6% häufiger eine komplexe Resistenz, definiert als zwei oder mehr Resistenz-Signalwegalterationen, versus Amivantamab plus Lazertinib (27,8%) beobachtet. Die EGFR-Inhibition war unter der Kombination tiefer und länger anhaltend als unter Osimertinib

Ine Schmale

Referenzen:

1. Popat S et al.: Amivantamab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy in EGFR-mutated, Advanced Non-small Cell Lung Cancer After Disease Progression on Osimertinib: 2nd Interim Overall Survival From MARIPOSA-2. ESMO 2024, Abstr. #LBA54.
2. Besse B et al.: Mechanisms of Acquired Resistance to First-line Amivantamab Plus Lazertinib Versus Osimertinib in Patients With EGFR-mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: An Early Analysis from the Phase 3 MARIPOSA Study. ESMO 2024, Abstr. #LBA55.

Auf einen Blick

- Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 18,1 Monaten wurden die zulassungsrelevanten Ergebnisse der MARIPOSA-2-Studie für Amivantamab plus Chemotherapie nach Osimertinib-Versagen bestätigt.
- Mit Amivantamab plus Lazertinib war die Komplexität der erworbenen Resistenzen gegenüber Osimertinib geringer. Die multiple Inhibition von EGFR und MET verringerte das Spektrum der Resistenzmechanismen.

Weniger Resistenzen unter Amivantamab plus Lazertinib

Amivantamab wurde auch in Kombination mit Lazertinib versus Osimertinib geprüft. Die positiven Ergebnisse zur Erstlinientherapie aus der Phase-III-Studie MARIPOSA wurden beim ESMO-Jahreskongress mit einer Analyse zu Resistenzmechanismen ergänzt (2). Es konnte gezeigt werden, dass die MET- und EGFR-basierten Resistenzmechanismen