

TUMORJI S FUZIJAMI NTRK – DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE
SIMPOZIJ
14. novembra 2019

Zdravljenje z inhibitorji NTRK

MAG. MOJCA UNK, DR. MED.
SEKTOR INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE
ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA

Tumor agnostično zdravljenje

- ▶ Strategija zdravljenja, kjer genomski informacija poda tarčo, ne glede na histološki podtip
 - ▶ Tumor ima prisotno vsaj 1 molekularno spremembo
 - ▶ Sprememba bo verjetno odgovorila na zdravljenje
 - ▶ Spremembo najdemo pri različnih vrstah rakov
- ▶ Maja 2017 je bil odobren pembrolizumab kot prvo tumor agnostično zdravilo za tumorje s pomanjkanjem „mismatch“ popravljalnega mehanizma ali izraženo visoko mikrosatelitno nestabilnostjo

Agnostično zdravljenje NTRK

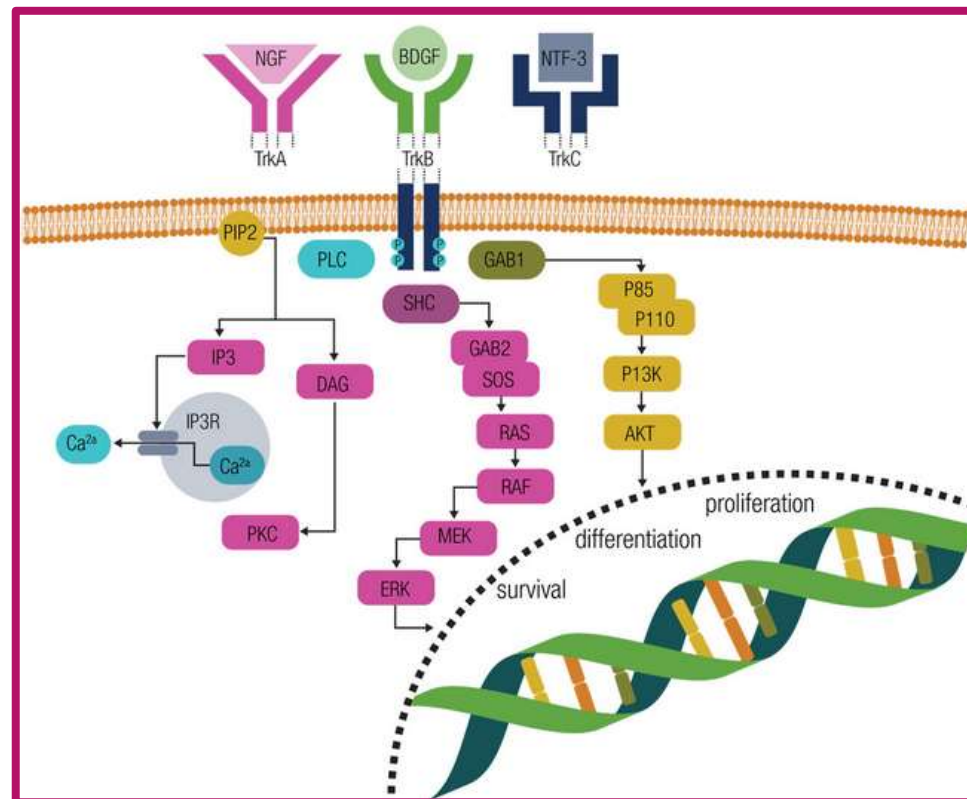
- ▶ 26. novembra 2018 je FDA odobrila larotrektinib kot prvo malo molekulo za uporabo v "cancer-agnostic" zdravljenju, pri otrocih in odraslih, ki imajo prisotno fuzijo gena NTRK

Biološki in klinični pomen TRK

- ▶ Preureditev gena NTRK, ki prizadane nevrotropni tirozin kinazni receptor (NTRK) dokažemo v številnih tumorjih, tako pri otrocih kot odraslih, različnih histoloških podtipov
- ▶ Produkt fuzije gena NTRK = TRK fuzijski protein je konstitutivno aktiviran, kar ima za posledico nenadzorovano rast in izgubo apoptoze celic
- ▶ Obetajoča terapevtska tarča
- ▶ Ocena pojavnosti variira glede na podtip tumorja (> **90 %** pri nekaterih redkih rakih (sekretorni rak dojke in žlez slinavk, infantilni fibrosarkom) do < **1 %** pri bolj pogostih podtipih)

Struktura in funkcija normalnega TRK proteina

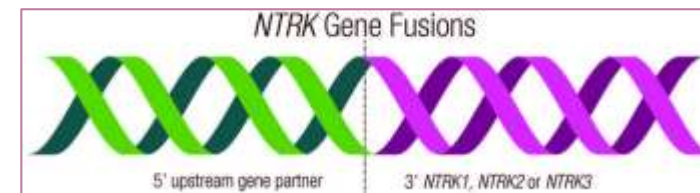
- ▶ **TRK proteini:** družina transmembranskih receptorskih tirozinskih kinaz (*TRKA*, *TRKB* in *TRKC*), ki jih kodirajo geni *NTRK1*, *NTRK2*, *NTRK3*
- ▶ **TRK protein:** ekstracelularno vezavno mesto za ligand in intracelularna kinazna domena
- ▶ V **normalnem** nevronskega tkivu, TRK aktivirajo *NEVTROFINI*, ki imajo pomembno vlogo v razvoju in funkciji embrionalnega in odraslega tkiva:
 - ▶ Diferencija nevronov
 - ▶ Nastanek in plastičnost sinaps
 - ▶ Nastanek aksonov in dendritov
 - ▶ Povezovanje nevronov



Mehanizem TRK aktivacije pri raku

▶ Konstitutivna aktivacija TRK proteina:

- ▶ točkasta mutacija (posledica pridobljene odpornosti na zdravljenje) NTRK
- ▶ „splice“ (nevroblastom, ALL) NTRK
- ▶ **preureditev (fuzija)** NTRK; najbolj pogosta in verjetno najbolj obetajoča tarča za zdravljenje



himerni onkoprotein

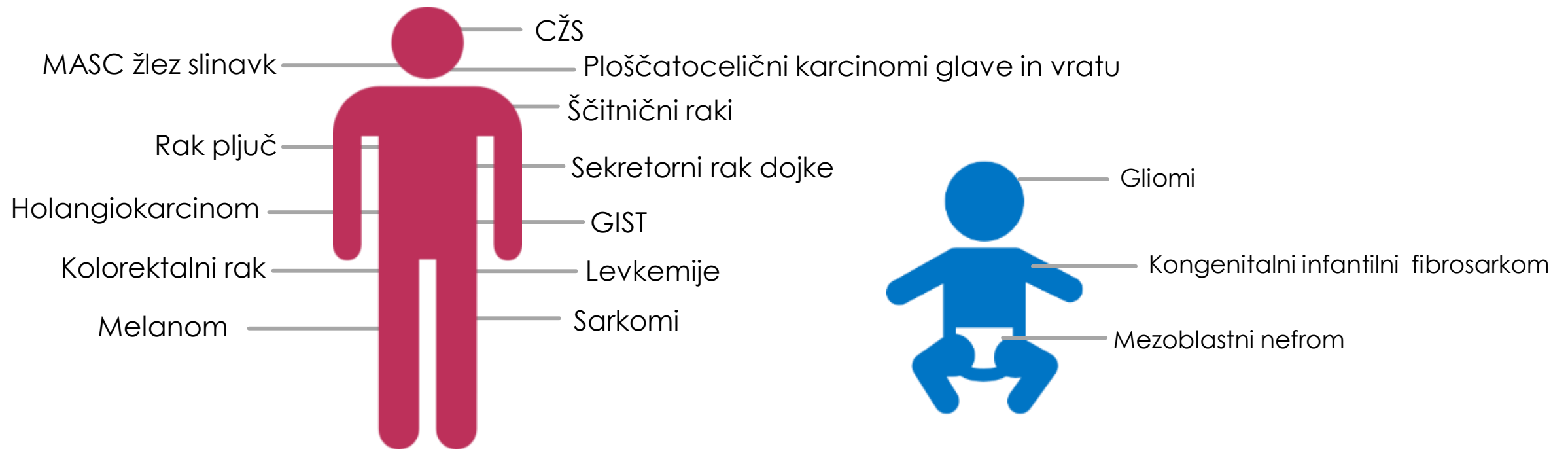


od liganda neodvisna aktivacija in/ali prekomerna izraženost TRK proteinske kinaze



konstitutivna aktivacija signalnih poti MAPK, PI3K in PKC

Tumorji z NTRK fuzijami



Pojavnost in podtipi NTRK fuzij

- ▶ **Redki** raki, kjer je incidenca **visoka** (> 90 %)
- ▶ **Pogosti** raki, kjer je incidenca **nizka** (< 5 %)

Tumour Type	NTRK gene fusions involved	Frequency
Breast secretory carcinoma	NTRK3	96%
Infantile fibrosarcoma	NTRK3	95.5%
MASC ~90%	NTRK3	89.1%
Congenital mesoblastic nephroma	NTRK3	72.0%
Spitz tumours and spitzoid melanoma	NTRK1	16.4%
Papillary thyroid carcinoma	NTRK1,3	8.8%
Intrahepatic cholangiocarcinoma	NTRK1	3.6%
Astrocytoma	NTRK2	3.1%
High-grade glioma	NTRK1,2,3	2.1%
Uterine sarcoma	NTRK1,3	2.1%
GIST	NTRK3	1.9%
Lung cancer	NTRK1,2	1.7%
Thyroid carcinoma	NTRK1,3	1.2%
Glioblastoma	NTRK1,2	1.2%
Sarcoma	NTRK1	1.0%
Ph-like ALL	NTRK3	0.7%
Colorectal cancer	NTRK1,3	0.61%
Melanoma	NTRK3	0.3%
Head and neck cancer	NTRK2,3	0.24%
Invasive breast cancer	NTRK3	<0.1%

ALL, akutna limfoblastna levkemija,
GIST, gastrointestinalni stromalni tumor
MASC, mamarni analog sekretornega karcinoma

Razvoj sistemskega zdravljenja

- ▶ Sistemsko onkološko zdravljenje: „**one fits all**“ (za specifični histološki podtip) → personalizirano zdravljenje
- ▶ **Tarčno zdravljenje**: genomska sprememba, katero zdravimo z ustrezno tarčno terapijo
- ▶ Nova zdravila: klinične raziskave na malih skupinah bolnikov z različnimi histološkimi podtipi rakov, vendar s skupno genomsko spremembo; „**basket trials**“
- ▶ Prepoznavna skupne somatske genetske spremembe pri različnih rakih → možnost zdravljenja, ki je neodvisno od histološkega podtipa; „**tumor agnostično zdravljenje**“

„**TISSUE IS NO LONGER AN ISSUE**“

TRK zaviralci

- ▶ Odobreni / v kliničnem razvoju
- ▶ Skupne značilnosti / razlike
- ▶ 1. generacija / 2. generacija (pridobljena odpornost)

Larotrekatinib

- ▶ **Visoko selektivni TRK inhibitor**
- ▶ **Substrat za P-gp transporter**
- ▶ **Klinične raziskave:**
 - ▶ Faza 1 pri odraslih LOXO-TRK-14001
 - ▶ Faza 1/2 pri otrocih SCOUT
 - ▶ Faza 2 "basket" pri mladostnikih in odraslih NAVIGATE
- ❖ 17 različnih histoloških podtipov, različne fuzije, različne starosti bolnikov
- ❖ 7 % bolnikov z zasevki v CŽS
- ❖ SCOUT: tudi bolniki z možganskimi tumorji brez NTRK fuzije

Larotrektnib rezultati

Srednje spremljanje 9,9 meseca

Efficacy endpoint	Value (independent radiology review)	Value (investigator assessment)
Overall response rate	75% (95% CI 61–85%)	80% (95% CI 67%–90%)
Partial response rate	62%	64%
Complete response rate	13%	16%
Median time to response	1.8 months	

Skupna analiza

Srednje spremljanje 17,6 meseca

Efficacy endpoint	Value (investigator assessment)		
	Primary efficacy dataset (n = 55)	Supplementary dataset (n = 54) ^b	Integrated dataset (n = 109) ^b
Overall response rate	80% (95% CI 67-90%)	81% (95% CI 69-91%)	81% (95% CI 72-88%)
Partial response rate	62%	65%	63%
Complete response rate	18%	17%	17%

Larotrektrinib

- ▶ SCOUT: tudi bolniki z možganskimi tumorji z/brez NTRK fuzije: **ORR 93 % vs 0%**
- ▶ Delež odgovora:
 - ▶ po 6 m 93 %
 - ▶ 12 m 81 %
- ▶ Odgovori v CŽS

FDA november 2018
EMA julij 2019

Entrektinib

- ▶ **Pan-TKI:** TRK, ROS1, ALK
- ▶ Dobro prehaja hemato-encefalno bariero (ni substrat za P-gp transporter)
(primarni tumorji CŽS, zasevki)
- ▶ 3 klinične raziskave faze 1,2: ALKA-372-001, STARTRK-1 (faza 1; določanje učinkovitega odmerka
STARTRK-2 (faza 2; basket)

odrasli

54 bolnikov

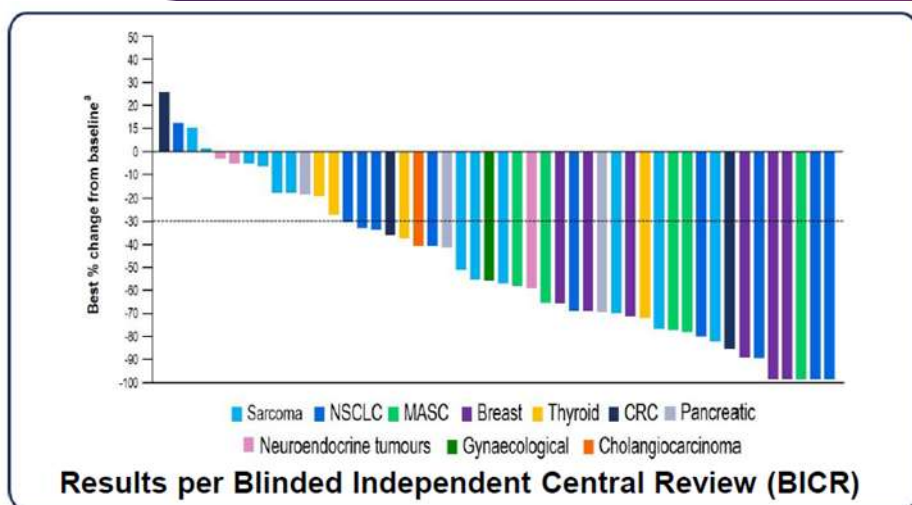
10 različnih rakov

22 % z zasevki v CŽS

z/brez NTRK, ROS1 ali ALK fuzij

Entrektinib rezultati

STARTRK-2,
STARTRK-1 in
ALKA-372-001



Efficacy outcomes	<i>NTRK</i> + patients (n=54)
ORR, ^b %	57.4 (95% CI: 43.2–70.8)
CR, ⁺ n (%)	4 (7.4)
Median DoR, ⁺ months	10.4 (95% CI 7.1–NR)
Median PFS, ⁺ months	11.2 (95% CI 8.0–14.9)
Median OS, months	20.9 (95% CI 14.9–NR)

<i>NTRK</i> + NSCLC patients with CNS disease at baseline (n=6) [†]	
Intracranial response per BICR, n (%)	4 (66.7)
CR	2 (33.3)
PR	2 (33.3)
SD	1 (16.7)
Not evaluable	1 (16.7)

Efficacy outcomes per BICR	<i>NTRK</i> + NSCLC patients (n=10)
ORR, ^b %	70.0 (95% CI: 34.75–93.33)
CR, n (%)	1 (10)
PR, n (%)	6 (60)
SD, n (%)	1 (10)
Median DoR, months	NE (95% CI 10.4–NE)
Median PFS, months	14.9 (95% CI 4.7–NE)

	<i>NTRK1</i> (n=22)	<i>NTRK2</i> (n=1)	<i>NTRK3</i> (n=31)
ORR (95% CI)	59.1% (36.3–79.3)	0%	58.1% (39.1–75.5)

Japonska junij 2019
FDA avgust 2019
EMA feb 2020?

Sopojavi

	Treatment-emergent adverse events (%)					Treatment-related adverse events (%)		
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Total	Grade 3	Grade 4	Total
Fatigue	18	15	3	–	36	<1	–	18
Dizziness	25	3	1	–	29	<1	–	21
Nausea	24	3	1	–	29	1	–	15
Constipation	22	5	<1	–	27	–	–	12
Anaemia	10	7	10	–	27	2	–	11
ALT increased	17	5	3	<1	26	2	<1	21
AST increased	18	5	3	–	26	1	–	19
Cough	23	3	<1	–	26	–	–	1
Diarrhoea	16	6	1	–	23	–	–	5
Vomiting	17	6	<1	–	23	–	–	10
Pyrexia	12	5	<1	<1	18	–	–	1
Dyspnoea	10	6	2	–	18	–	–	1
Headache	13	4	–	–	16	–	–	4
Myalgia	12	3	1	–	16	<1	–	7
Peripheral oedema	12	4	–	–	15	–	–	7

Larotrektinib

Entrektinib

Adverse event	Grade 1/2 (%)	Grade 3 (%)
Dysgeusia	47.1	0
Constipation	27.9	0
Fatigue	27.9	7.4
Diarrhoea	26.5	1.5
Oedema peripheral	23.5	1.5
Dizziness	23.5	1.5
Blood creatinine increase	17.6	1.5
Parathesia	16.2	0
Nausea	14.7	0
Vomiting	13.2	0
Arthralgia	11.8	0
Myalgia	11.8	0
Weight increased	11.8	10.3
AST increase ^a	10.3	0
Muscular weakness	8.8	1.5
Anaemia	7.4	11.8

Mehanizmi odpornosti

- ▶ Napredovanje bolezni med zdravljenjem po doseženem odgovoru ali remisiji, ki traja vsaj 6 m
- ▶ Ena ali več rezistenčnih mutacij
- ▶ Substitucije, točkaste mutacije
- ▶ Zdravljenje po napredovanju bolezni (klinična dobrobit)

▶ **PRIHODNOST**

BAY 2731954 (LOXO-195)

REPOTREKTINIB

CABOZANTINIB

MERESITINIB

SITRAVATINIB

Izzivi agnostičnega zdravljenja

- ▶ NTRK fuzija je onkogeni driver: tarča z učinkovitim tarčnim zdravljenjem
- ▶ **Izziv je razvoj NTRK zaviralcev, saj je incidenca bolezni nizka („basket“ trials)**
 - ▶ pogost rak → redek rak
- ▶ Vključevanje različnih histoloških podtipov v klinične raziskave:
 - ▶ Različna prognoza
 - ▶ Različni mehanizmi odpornosti
- ▶ Vključevanje bolnikov z/brez zasevkov v CŽS lahko vpliva na rezultate
- ▶ Skupni rezultati za več podtipov; implementacija za samo en histološki podtip glede na majhne številke ????