# Doelgerichte behandeling

ALK/ROS/RET/MET/NTRK

dr. A.J. van der Wekken
Longarts-oncoloog

umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center

# Disclosure

- Advisory board/Lectures:
  - Lilly
  - Boehringer-Ingelheim
  - Pfizer
  - AstraZeneca
  - Roche (diagnostics)
  - Takeda
  - Janssen
- Grant:
  - Boehringer-Ingelheim
  - Pfizer
  - AstraZeneca
  - Roche
  - Takeda

umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center

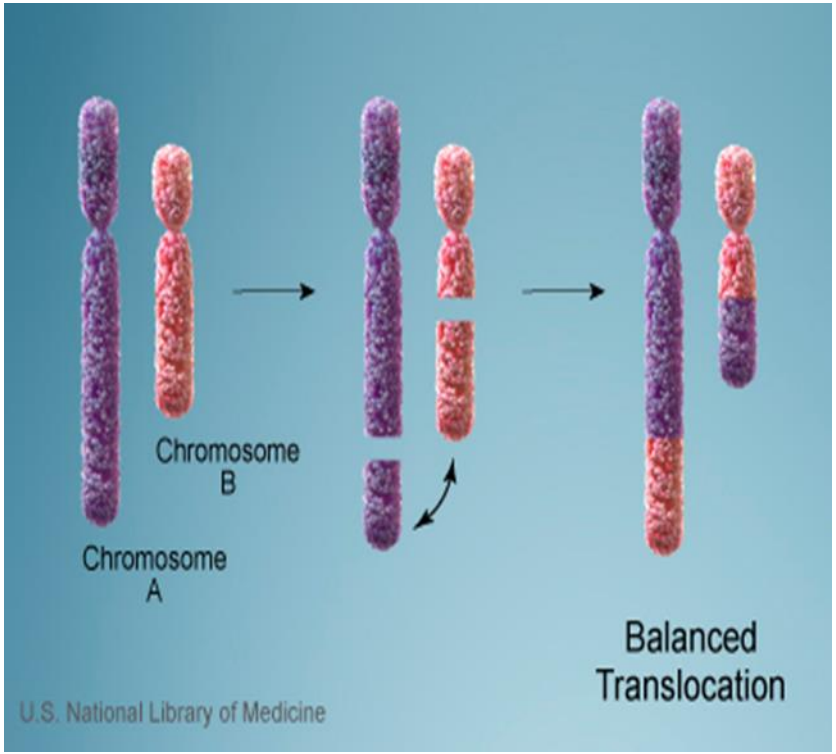
umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center

# Inleiding

- Welke geneesmiddelen zijn er?
- Welke trials zijn er en waar vind ik deze?

# Mutaties

- Verandering in het DNA
- Punt mutatie
- Insertie
- Deletie
- Translocatie
- Duplicatie
- Etc.




umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center

# Translocaties

- ALK
- ROS1
- RET
- NTRK
- MET
- NRG1

umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center

## Aanbeveling

Algemeen

Test alle patiënten die in aanmerking komen voor palliatieve systeemtherapie met niet-squameus NSCLC, of met squameuze histologie, die niet of weinig gerookt hebben, op de aberraties in de volgende genen: EGFR, KRAS, ALK, ROS1, BRAF, RET, MET, HER2, NTRK1/2/3 en NRG. Dit is ongeacht de klinische conditie.

Overleg met een ander centrum als niet alle testen in het eigen ziekenhuis kunnen worden uitgevoerd om het predictieve testproces zo gestroomlijnd mogelijk te laten verlopen.

Verwijs patiënten met aberraties in de volgende genen ALK, ROS1, BRAF, RET, MET, HER2, NTRK1/2/3 of NRG, en uncommon EGFR naar een gespecialiseerd centrum (NVALT centrum voor zeldzame driver mutaties).

Richtlijn NSCLC – richtlijnendatabase.nl

umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center

ALK

Behandel patiënten met een ALK-translocatie met een ALK-TKI in de eerste lijn bij voorkeur met alectinib, andere opties zijn crizotinib, ceritinib en brigatinib.

Behandel patiënten in de tweede lijn en verder afhankelijk van de gegeven TKI in de eerste lijn en het gevonden resistentiepatroon (specifieke ALK-mutatie) met ceritinib, alectinib of brigatinib

ROS1

Behandel patiënten met een ROS1 translocatie in de eerste lijn met crizotinib.

BRAF V600

Behandel patiënten met een BRAF V600 mutatie in de eerste lijn met de combinatie dabrafenib/trametinib.

RET/ HER2/ MET/ NTRK/ NRG

Bespreek behandelmogelijkheden in de Moleculaire Tumor Board met betrekking tot uncommon EGFR, RET, HER2, MET, NTRK 1/2/3 of NRG afwijkingen als ook combinaties van driver mutaties en bespreek vervolgens met de patiënt indien mogelijk deelname aan een klinische studie.

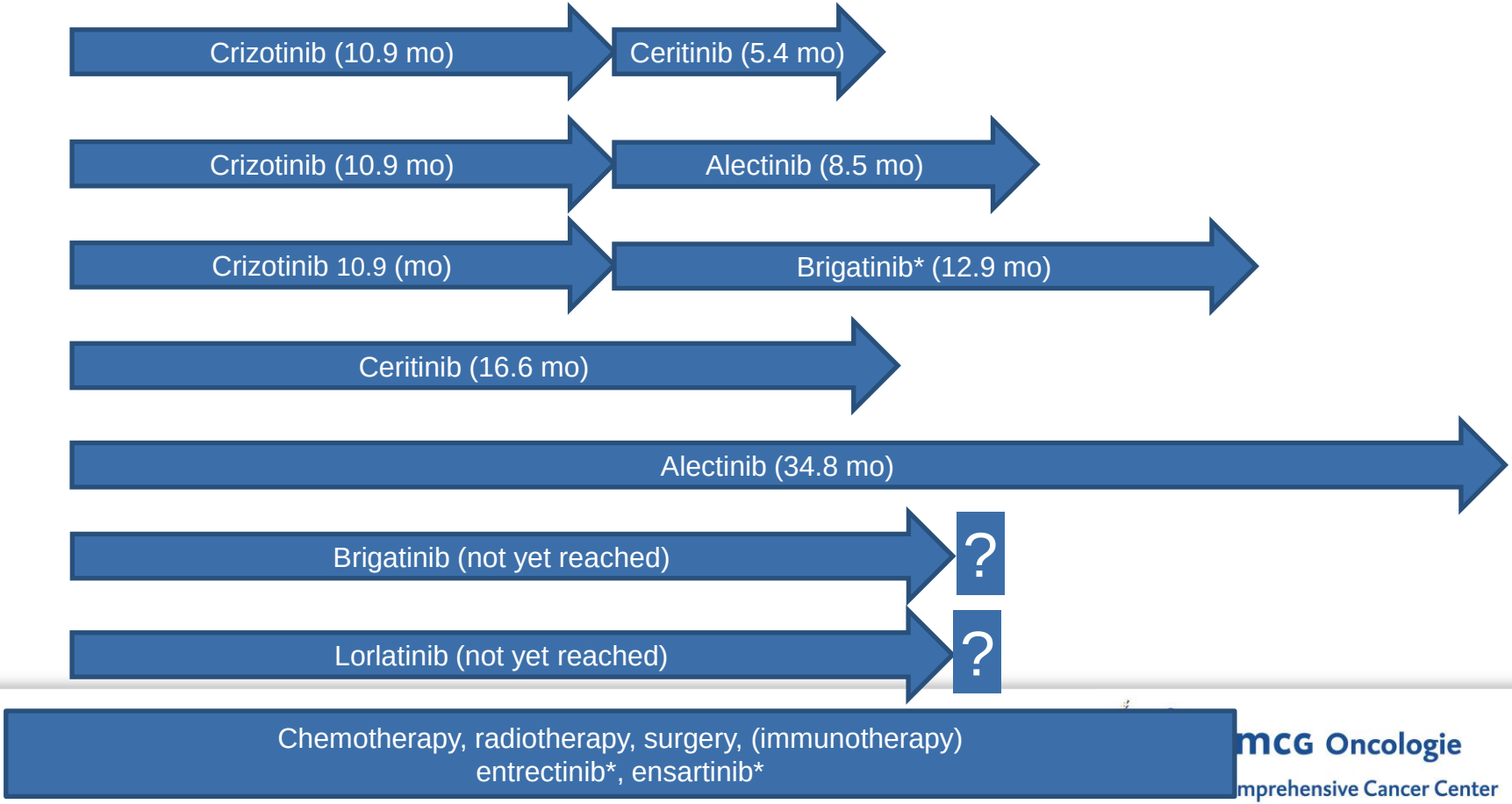
Behandel met standaard systeemtherapie als een patiënt niet aan een studie deelneemt.

# Centra zeldzame mutaties

umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center

# ALK

# Beste volgorde van TKI's bij ALK

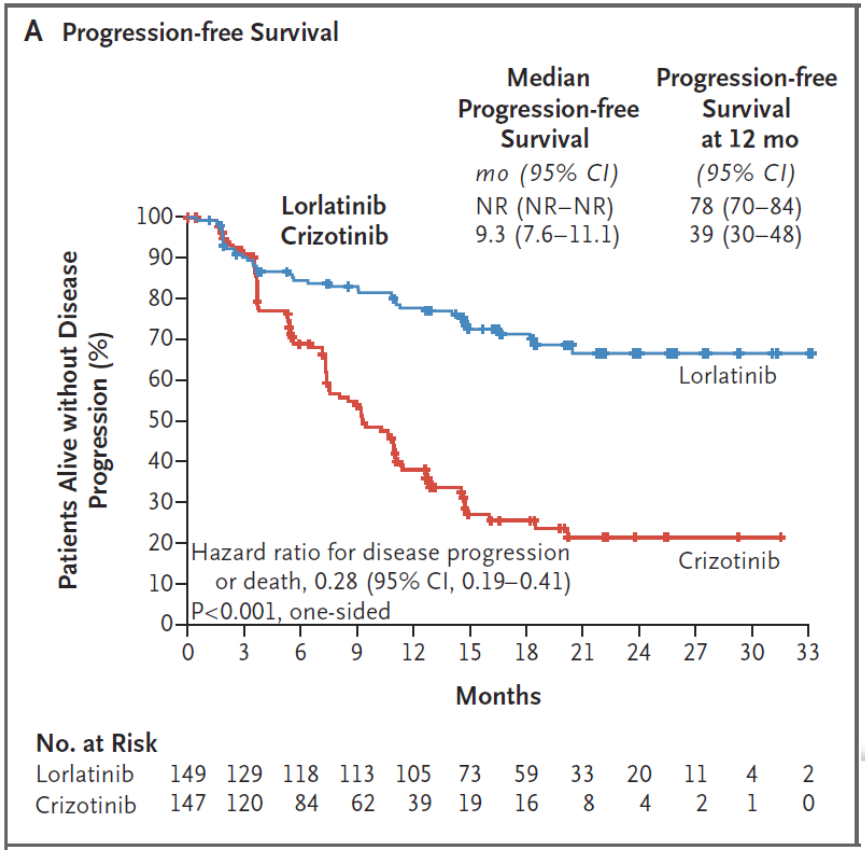



mcg Oncologie
mprehensive Cancer Center

Adapted from De Langen AJ. Translational Cancer Research 2017.

* Nog niet geregistreerd door de EMA

# Lorlatinib fase III studie




umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center

Shaw et al. N Engl J Med 2020;383:2018-29.

# Onderzoek

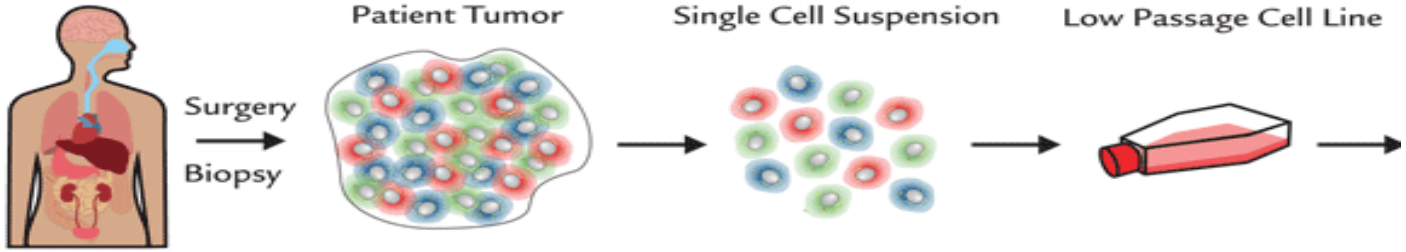
- G1202R – L1196M – G1269A – L1198F
  - NUV-655
  - TPX-0131

# ROS1

# Studies

- Repotrectinib UMCG, AvL
- Entrectinib AvL, LUMC
- NUV 620

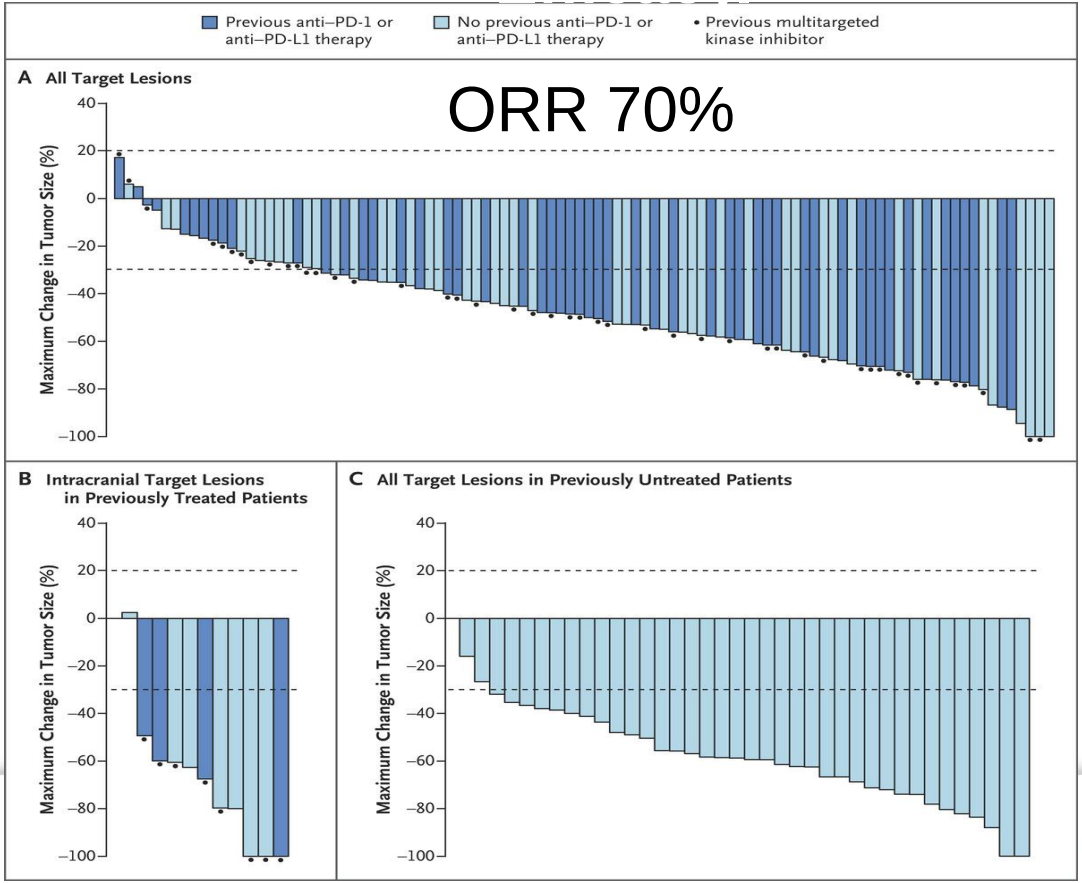
# Short term cultures




Sequencing
Drug testing

# RET

# Selpercatinib




umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center

A Drilon et al. N Engl J Med 2020;383:813-824.

THE NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

# Studies

- Selpercatinib vs chemotherapie
  - Jeroen Bosch, AUMC, St Jansdal, EMC
- Pralsetinib vs chemotherapie
  - MUMC, UMCG

# MET

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

# Tepotinib in Non–Small-Cell Lung Cancer with *MET* Exon 14 Skipping Mutations

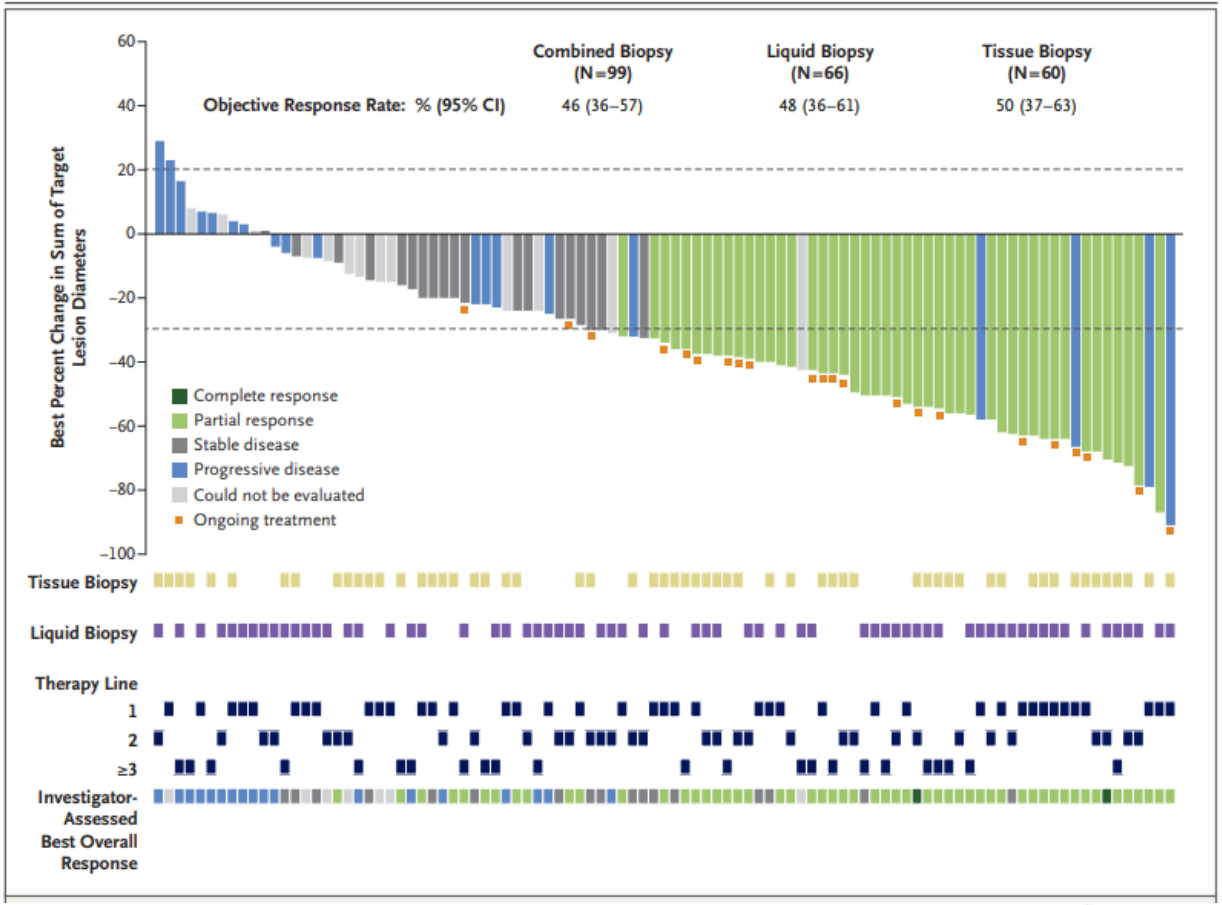
P.K. Paik, E. Felip, R. Veillon, H. Sakai, A.B. Cortot, M.C. Garassino, J. Mazieres, S. Viteri, H. Senellart, J. Van Meerbeeck, J. Raskin, N. Reinmuth, P. Conte, D. Kowalski, B.C. Cho, J.D. Patel, L. Horn, F. Griesinger, J.-Y. Han, Y.-C. Kim, G.-C. Chang, C.-L. Tsai, J.C.-H. Yang, Y.-M. Chen, E.F. Smit, A.J. van der Wekken, T. Kato, D. Juraeva, C. Stroh, R. Bruns, J. Straub, A. Johne, J. Scheele, J.V. Heymach, and X. Le

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

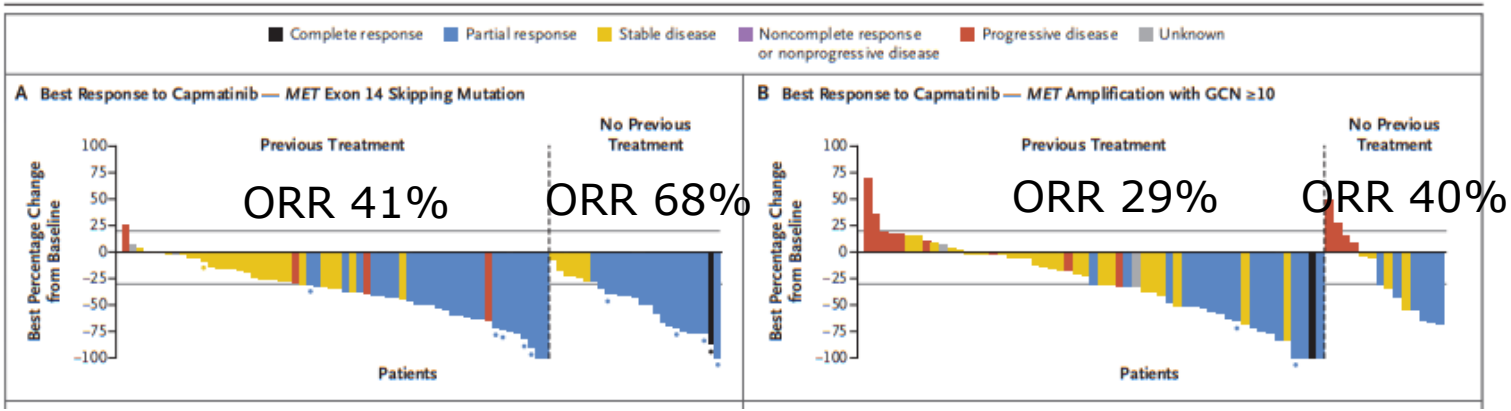
ORIGINAL ARTICLE

# Capmatinib in *MET* Exon 14–Mutated or *MET*-Amplified Non–Small-Cell Lung Cancer

J. Wolf, T. Seto, J.-Y. Han, N. Reguart, E.B. Garon, H.J.M. Groen, D.S.W. Tan, T. Hida, M. de Jonge, S.V. Orlov, E.F. Smit, P.-J. Souquet, J. Vansteenkiste, M. Hochmair, E. Felip, M. Nishio, M. Thomas, K. Ohashi, R. Toyozawa, T.R. Overbeck, F. de Marinis, T.-M. Kim, E. Laack, A. Robeva, S. Le Mouhaer, M. Waldron-Lynch, B. Sankaran, O.A. Balbin, X. Cui, M. Giovannini, M. Akimov, and R.S. Heist, for the GEOMETRY mono-1 Investigators*




umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center




umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center

# Bijwerkingen

- Oedeem
- Misselijkheid
- Diarree
- Laag albumine
- Pleuravocht

# Studies

- TPX-0022

# NTRK

# Larotrectinib

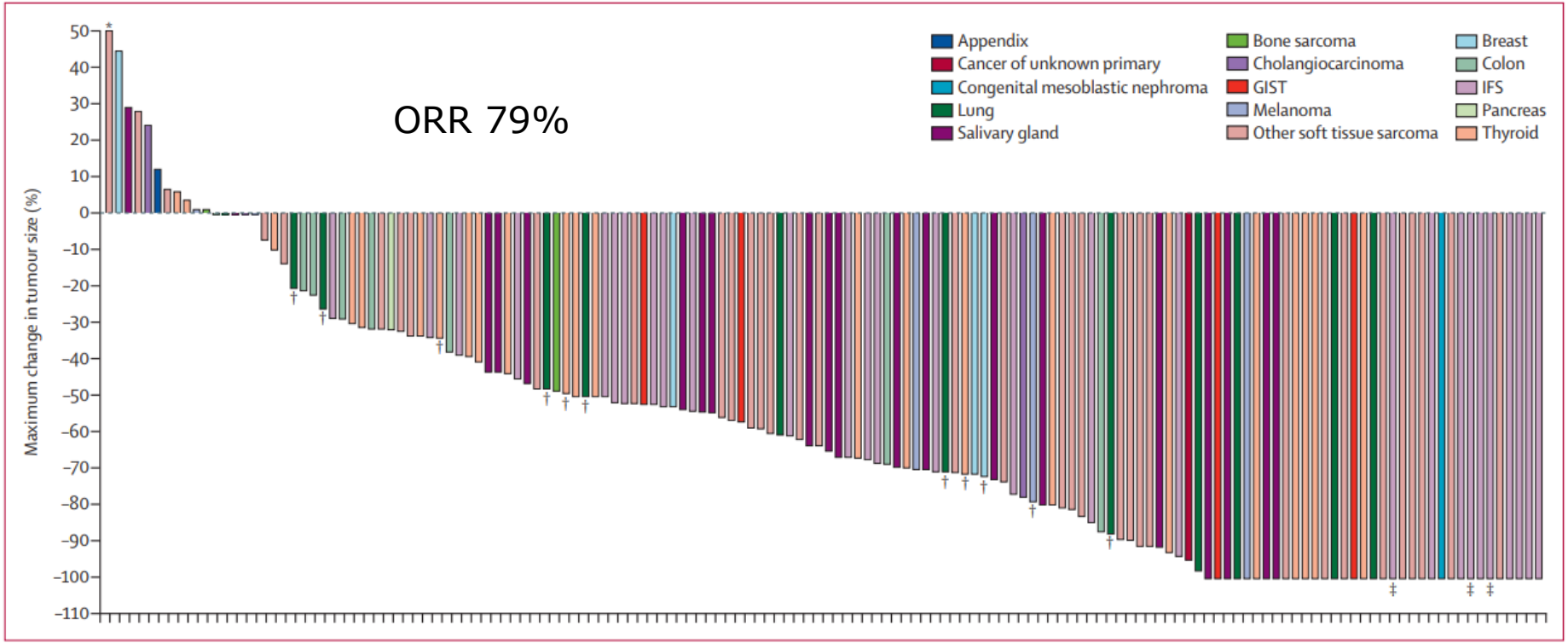
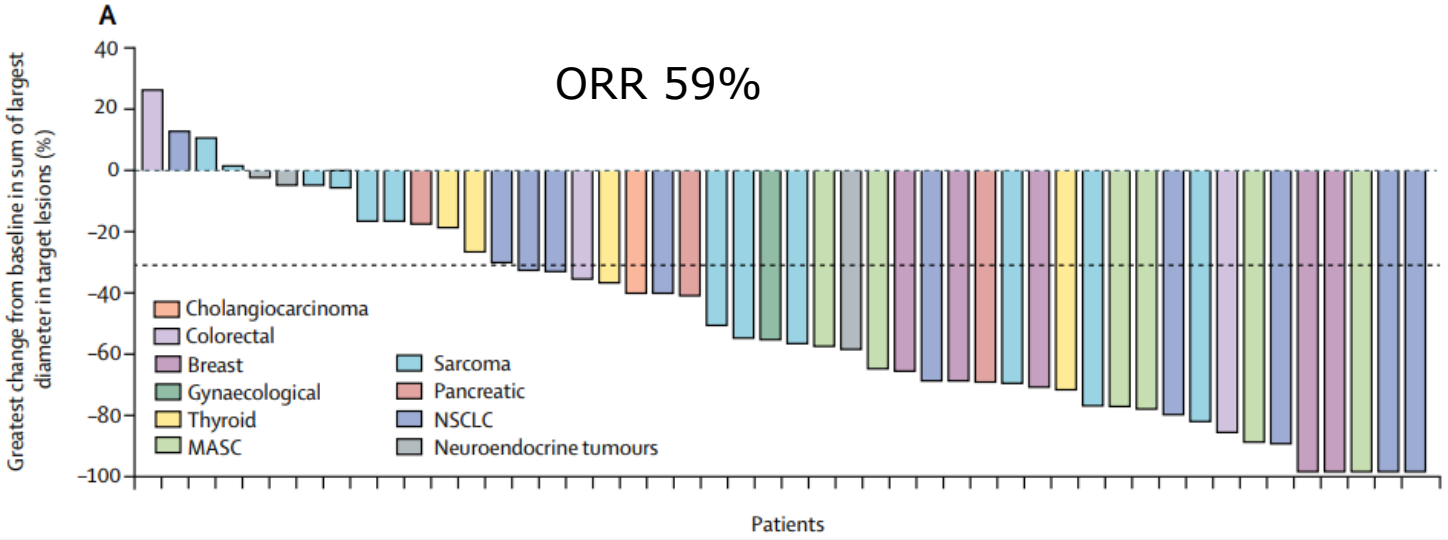



***Figure 2:*** **Waterfall plot of the maximum percentage change in tumour size according to tumour type**

The waterfall plot excludes four patients who had clinical deterioration before an initial response assessment and six patients who were not evaluable due to insufficient time on therapy. GIST=gastrointestinal stromal tumour. IFS=infantile fibrosarcoma. *Maximum change in tumour size of 93% tumour growth. †Patients with brain metastases. ‡Patients with a pathological complete response.

# Entrectinib




umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center

# Take home message

- translocatieanalyse: ALK, ROS1, RET, MET, NTRK, NRG1

- Bij zeldzame mutaties behandeling in centra; daar zijn ook de studies te vinden.

umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center

# Vragen

umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center

# cancercenter.umcg.nl

umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center