

Doelgerichte behandeling

ALK/ROS/RET/MET/NTRK



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



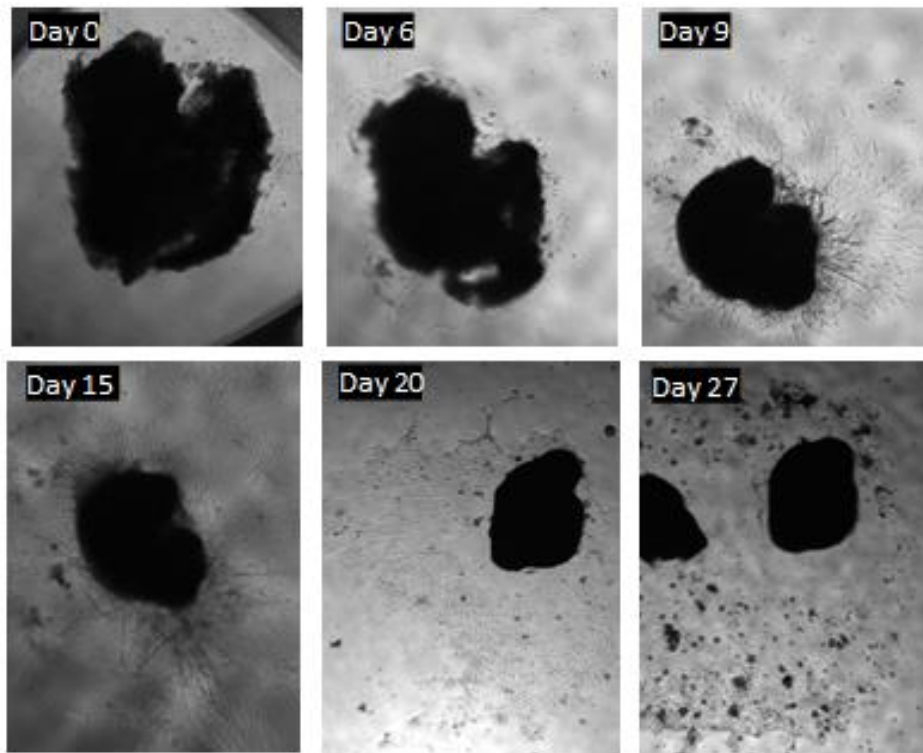
umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center

Disclosure

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



Culture of a primary ROS1-positive tumor sample



umcg Oncologie

Comprehensive Cancer Center

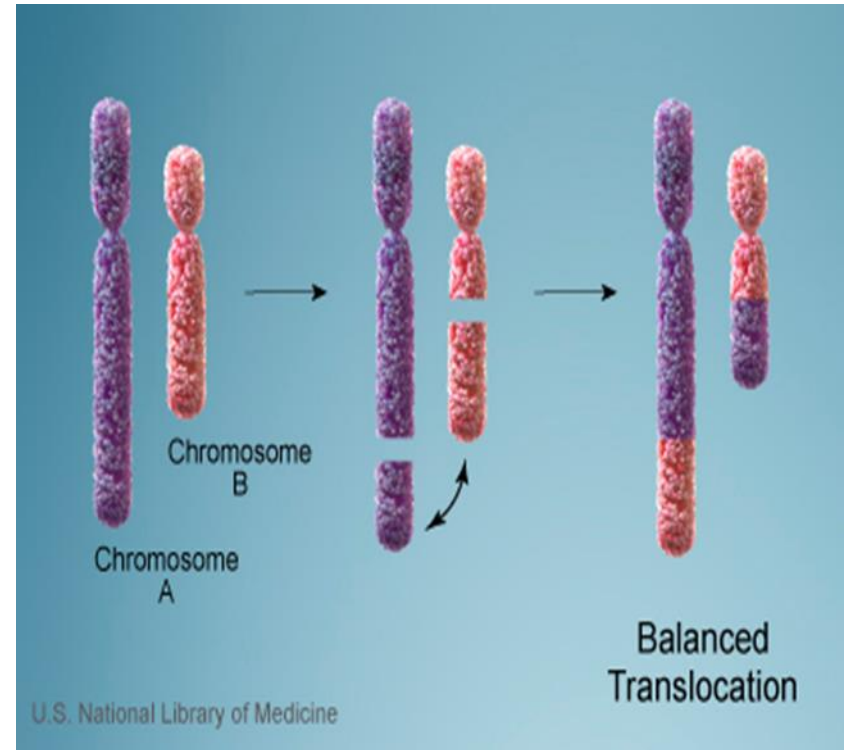
Inleiding

- 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



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).

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

Besprek behandel mogelijkheden 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.



umcg Oncologie

Comprehensive Cancer Center

Centra zeldzame mutaties

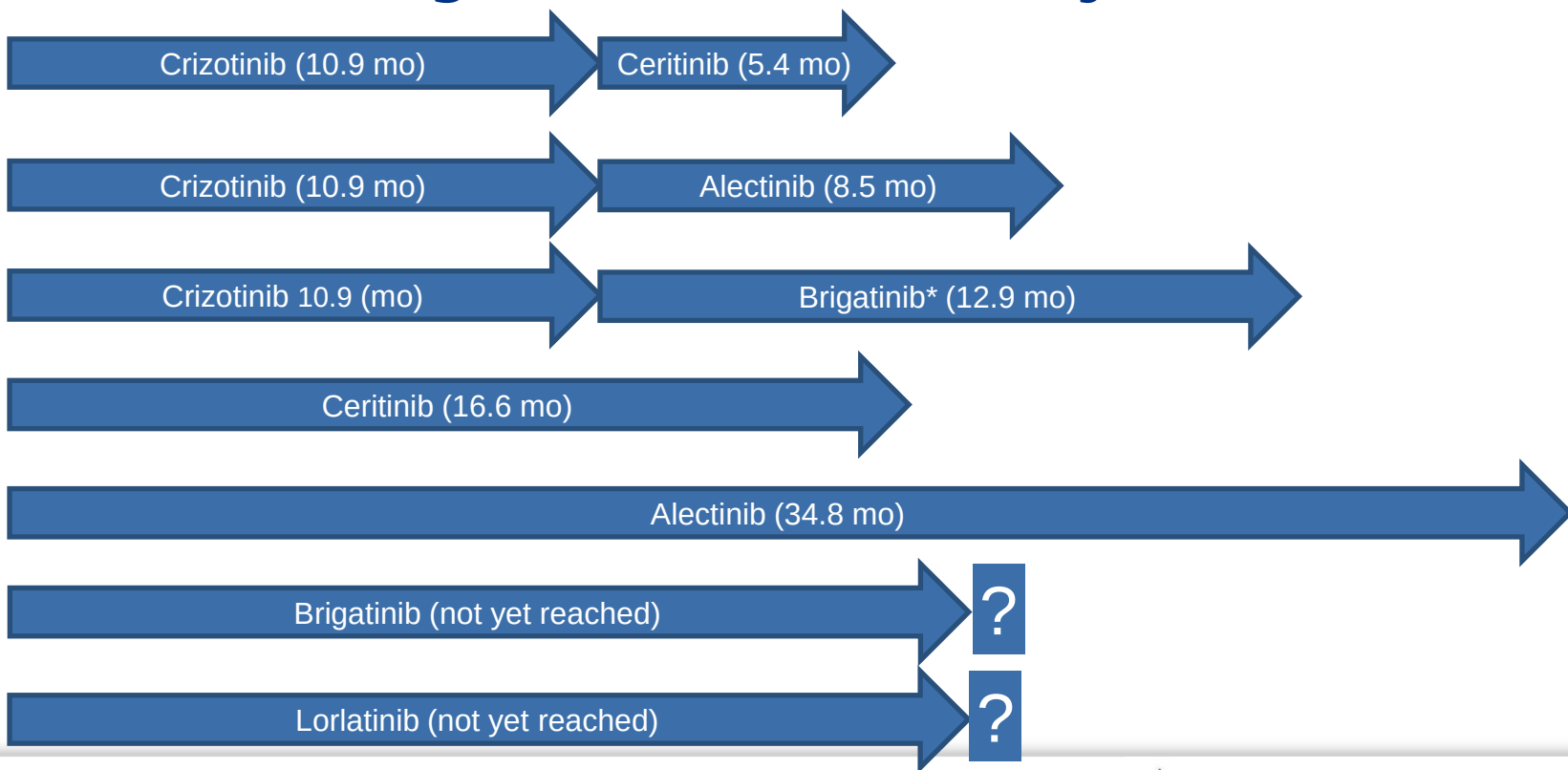


umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center

ALK



Beste volgorde van TKI's bij ALK

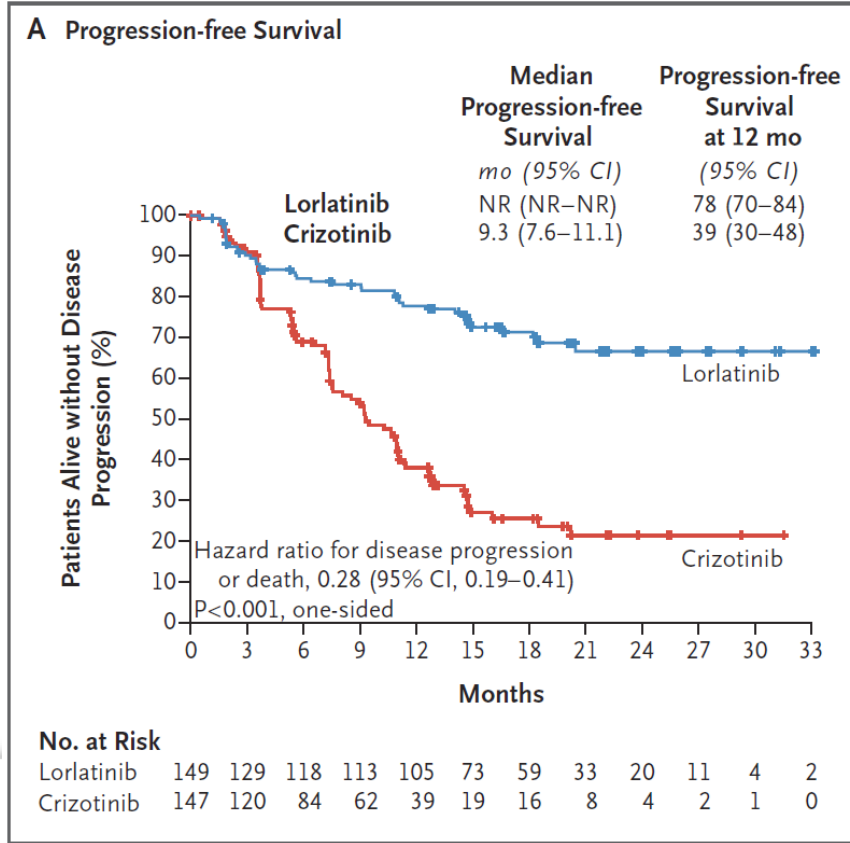


Chemotherapy, radiotherapy, surgery, (immunotherapy)
entrectinib*, ensartinib*

MCG Oncologie

Comprehensive Cancer Center

Lorlatinib fase III studie



umcg Oncologie

Comprehensive Cancer Center

ROS1



Studies

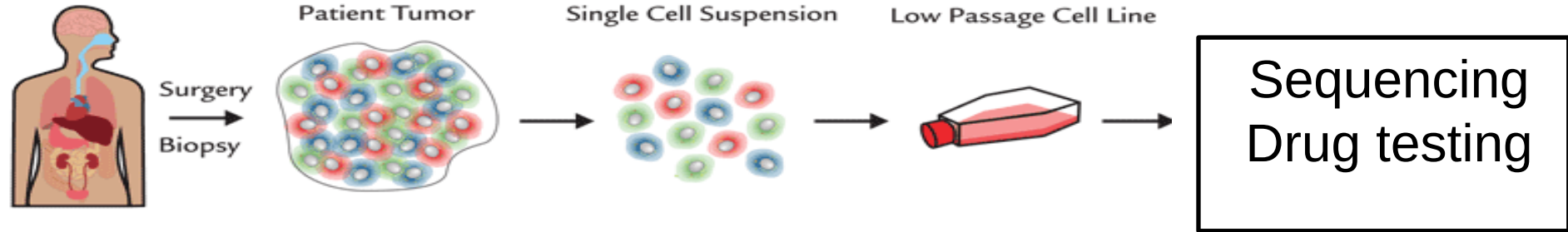
- Repotrectinib UMCG, AvL
- Entrectinib AvL, LUMC



umcg Oncologie

Comprehensive Cancer Center

Short term cultures

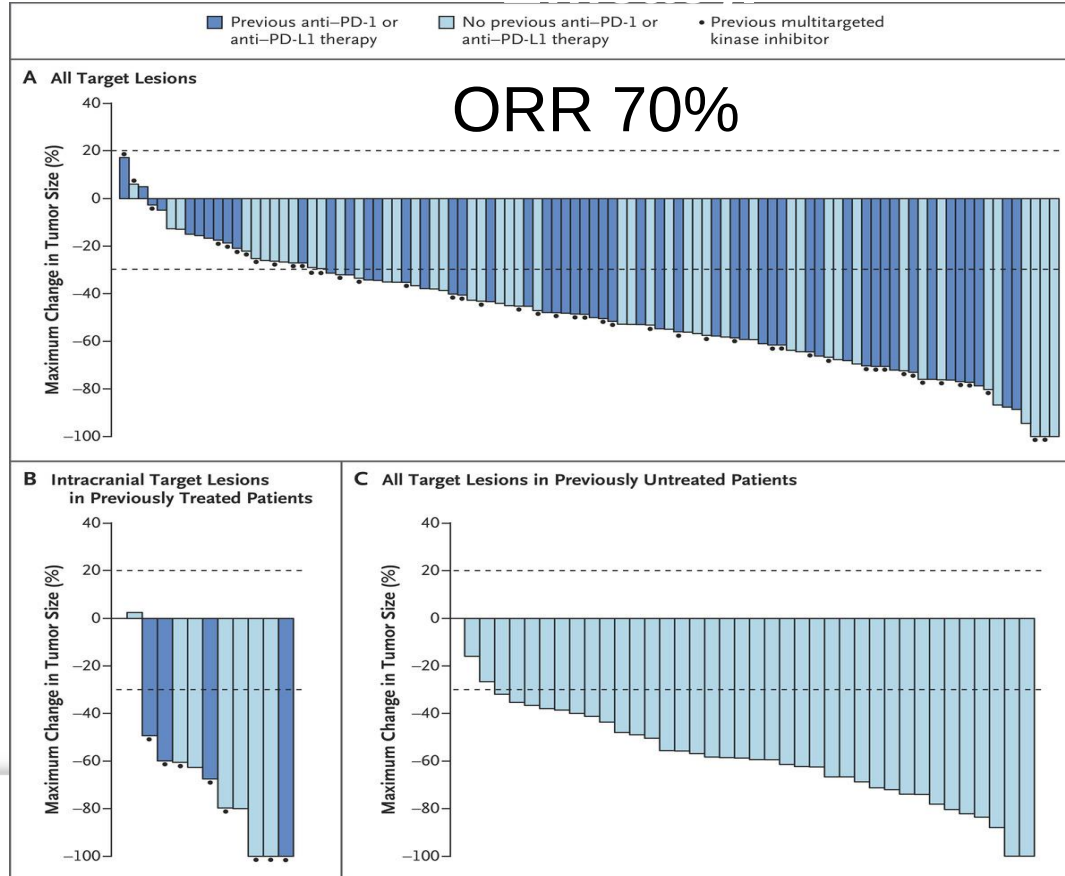


RET



umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center

Selpercatinib



umcg Oncologie

Comprehensive Cancer Center

Studies

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



umcg Oncologie

Comprehensive Cancer Center

MET



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. John, J. Scheele, J.V. Heymach, and X. Le

ORIGINAL ARTICLE

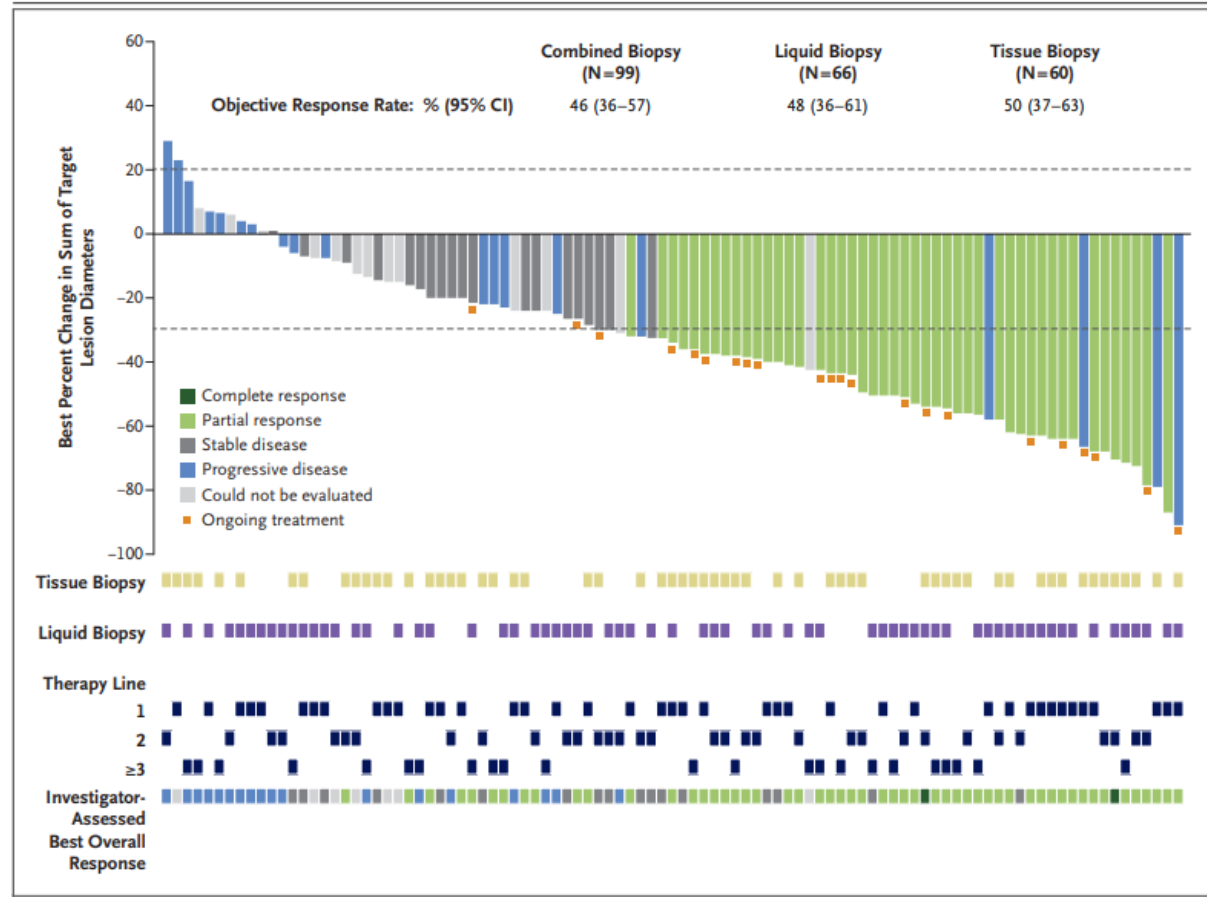
Capmatinib in *MET* Exon 14–Mutated or *MET*-Amplified Non–Small-Cell Lung Cancer

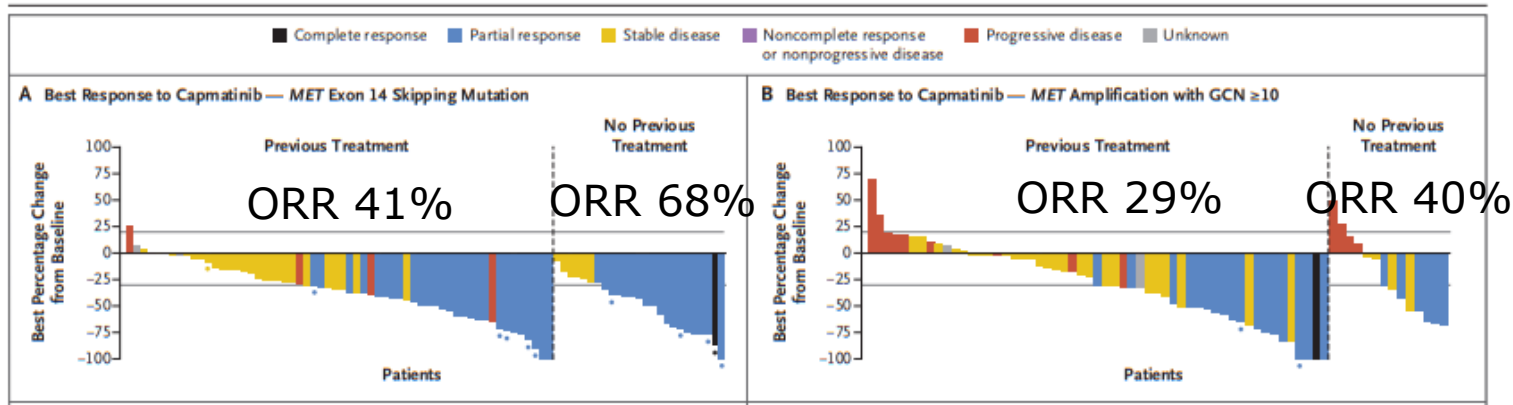
J. Wolf, T. Seto, J.-Y. Han, N. Reguart, E.B. Garon, H.J.M. Groen, D.S.W. Tan, T. Hida, M. de Jonge, S.V. Orlov, E.F. Smit, P.-J. Souquet, J. Vansteenkiste, M. Hochmair, E. Felip, M. Nishio, M. Thomas, K. Ohashi, R. Toyozawa, T.R. Overbeck, F. de Marinis, T.-M. Kim, E. Laack, A. Robeva, S. Le Mouhaer, 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





NTRK



Larotrectinib

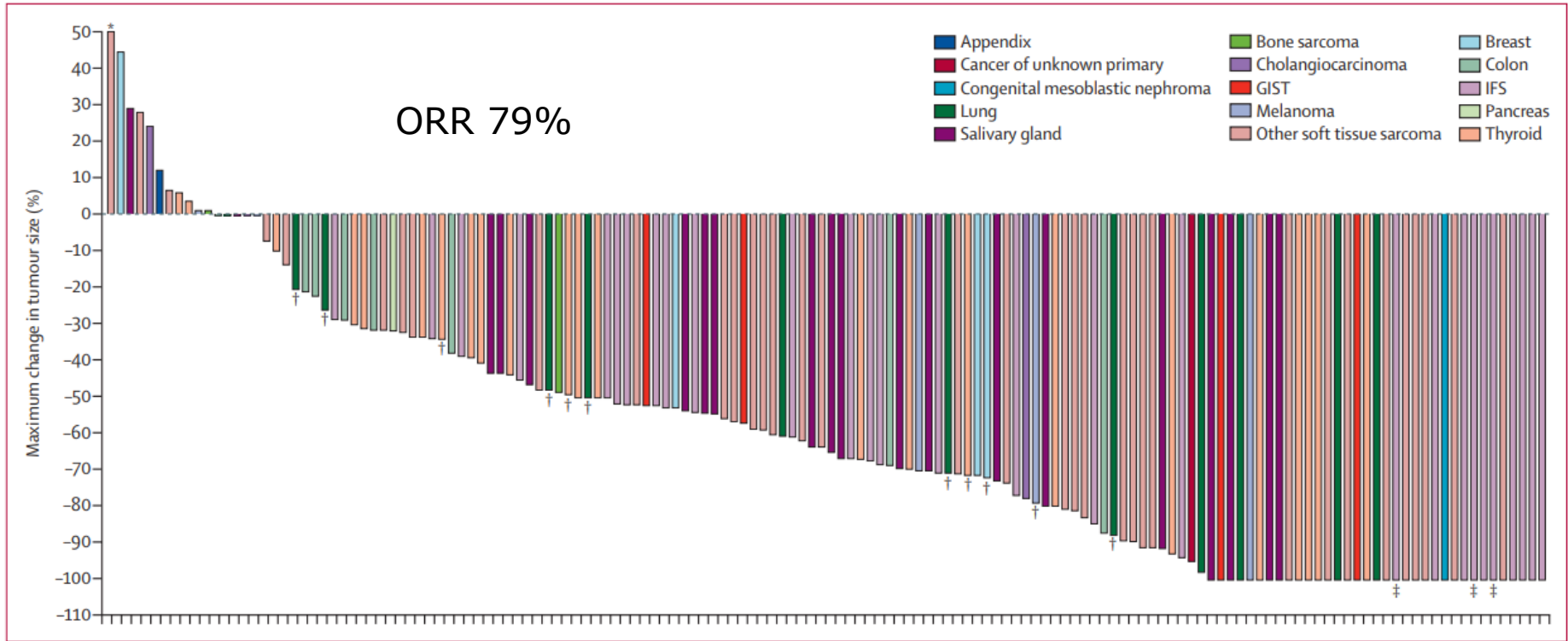
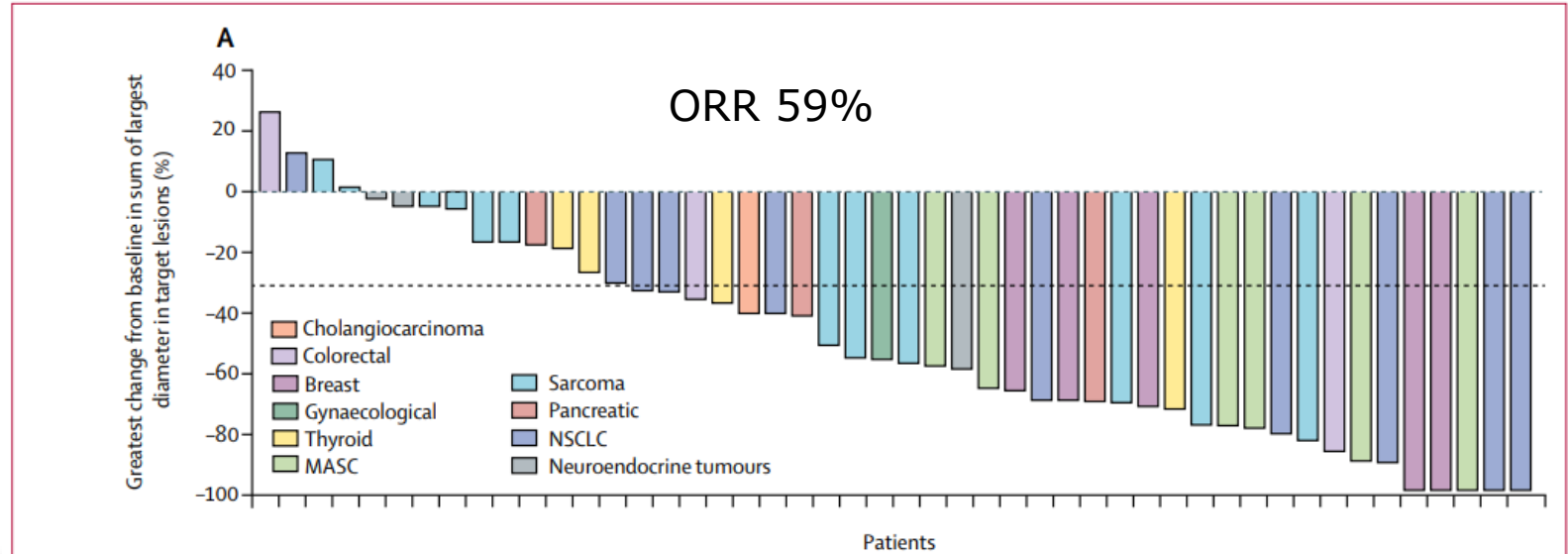


Figure 2: Waterfall plot of the maximum percentage change in tumour size according to tumour type

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

- Onze aandoening is bijzonder en niet erfelijk. In het verleden heb ik eerder zeldzame fysieke problemen gehad: Hebben alle patiënten met een mutatiekanker gemeenschappelijke fysieke kenmerken, c.q. problemen? Wordt hier onderzoek naar gedaan?
 - Nee daar is geen aanwijzing voor



umcg Oncologie

Comprehensive Cancer Center

- Op Longkanker Nederland staan voor RET inmiddels 3 middelen in blauw (pralsetinib, alectinib en selpercatinib) en 2 in rood (regorafenib en cabozantinib); geen van 5-en vrij beschikbaar binnen reguliere zorg in Nederland. Ik hoor eigenlijk alleen over Pralsetinib en selpercatinib. Wat weet u van de andere 3?



- Na langdurig behandeld te zijn met een combi van chemo en immuno gestart met Pralsetinib. Na 17 dagen moeten staken vanwege ernstige bijwerkingen. Na 11 dagen pauze met een lagere dosering herstart. Wat is een logische stap als Pralsetinib klachten blijft geven. Ik kan nog 1 stap naar beneden, maar wat als dat niet afdoende blijkt. Is er leven na Pralsetinib? Eerlijk zeggen.



- Kunnen bijwerkingen van een TKI ook symptomatisch behandeld worden ipv in zn geheel te stoppen met het middel?





cancercenter.umcg.nl



umcg Oncologie
Comprehensive Cancer Center