

Longkanker, mutaties en doelgerichte behandeling

Sayed Hashemi

Longarts Amsterdam UMC, VU medische centrum

December 2021



- s.hashemi@amsterdamumc.nl
-  @_SayedHashemi

Disclosure

- Tabakindustrie: geen
- Advisory boards/research grants
 - Abbvie, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, BMS, Eli Lilly, Janssen, GSK, Loxo, MSD, Novartis, Roche, Takeda, Xcovery
- Aandeelhouder: geen

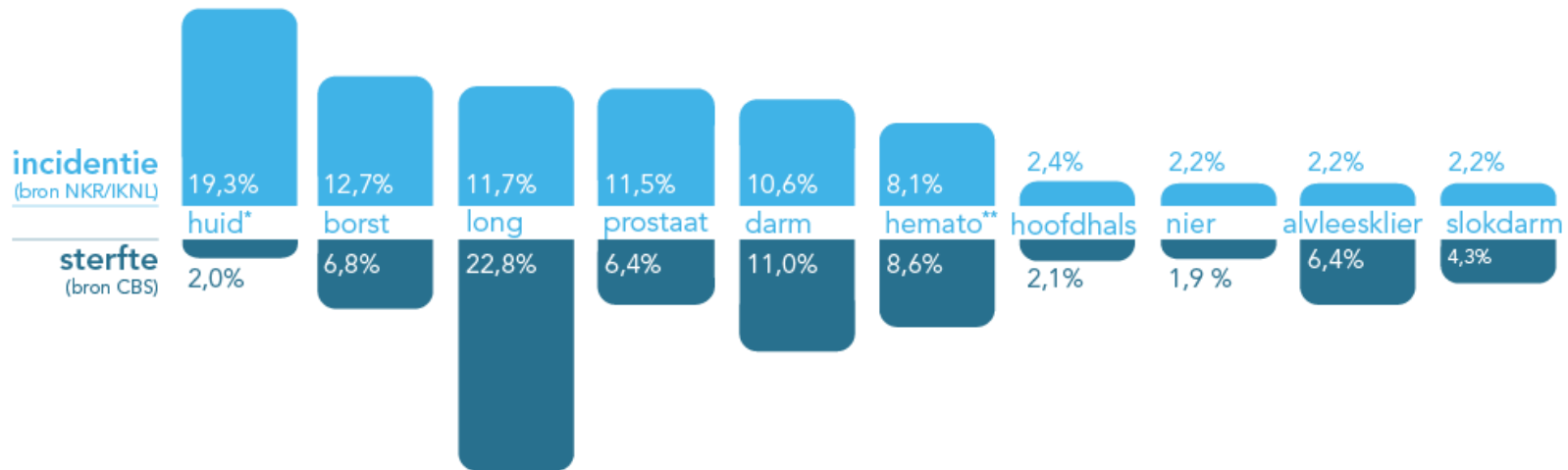
Inhoud

- Korte inleiding
- Wat zijn mutaties? Waarom zijn ze belangrijk? Wat zijn de gevolgen van het vinden van bepaalde mutaties? Wat zijn de meest belangrijke en vaak voorkomende mutaties?
- Een korte casuspresentatie
- Waar kan ik zien welke trials er zijn?
- EGFR/KRAS/ALK/ROS1/RET/MET/Her2/NTRK/NRG/BRAF uitleg/behandelingen
- Gelegenheid voor het stellen van vragen

Longkanker

TIEN MEEST VOORKOMENDE KANKERSOORTEN

percentage van **alle nieuwe kankerdiagnoses** (incidentie) in 2019
en percentage van de **kankersterfte** in 2018



* exclusief basaalcelcarcinoom, ** hematologische maligniteiten

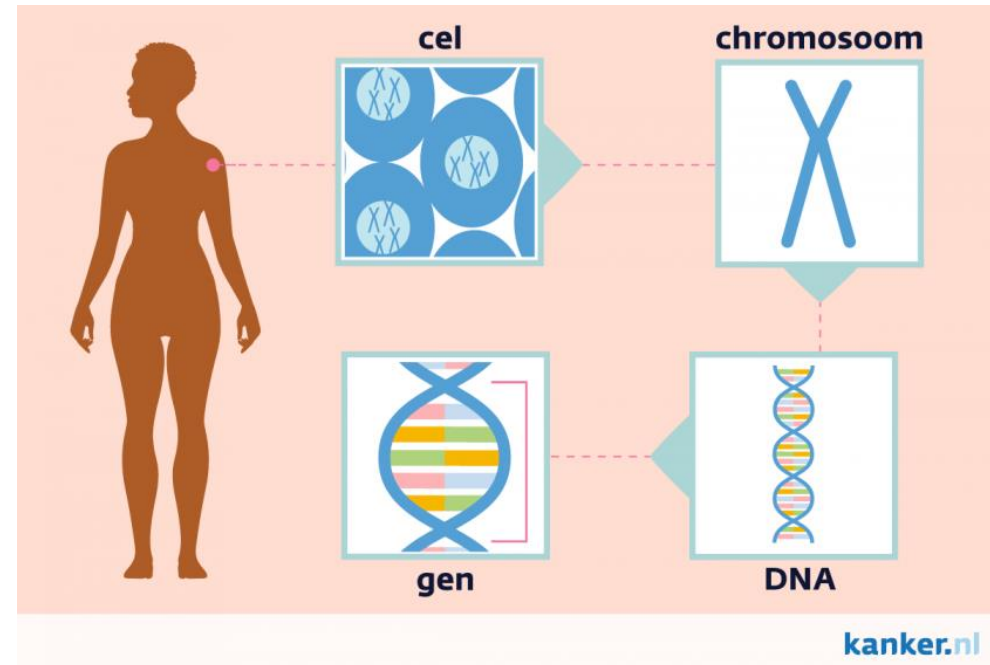
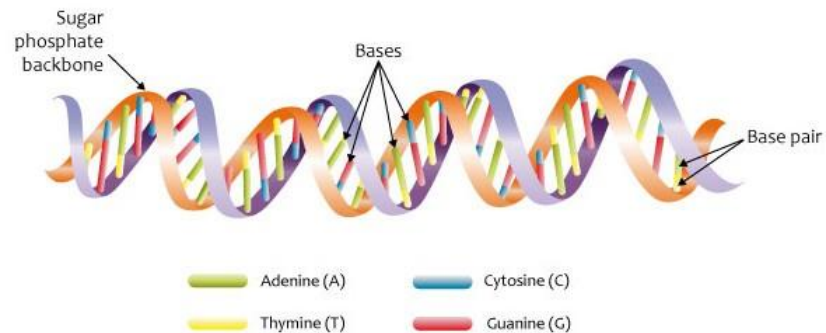
Nederlandse Kankerregistratie (NKR), beheerd door Integraal Kankercentrum Nederland

Soorten longkanker

- In grote lijnen: kleincellig en niet-kleincellig
- Niet-kleincellig: adenocarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, grootcellig
- Mutaties waarvoor een doelgerichte behandeling bestaat komen veelal in adenocarcinomen voor

Wat zijn mutaties?

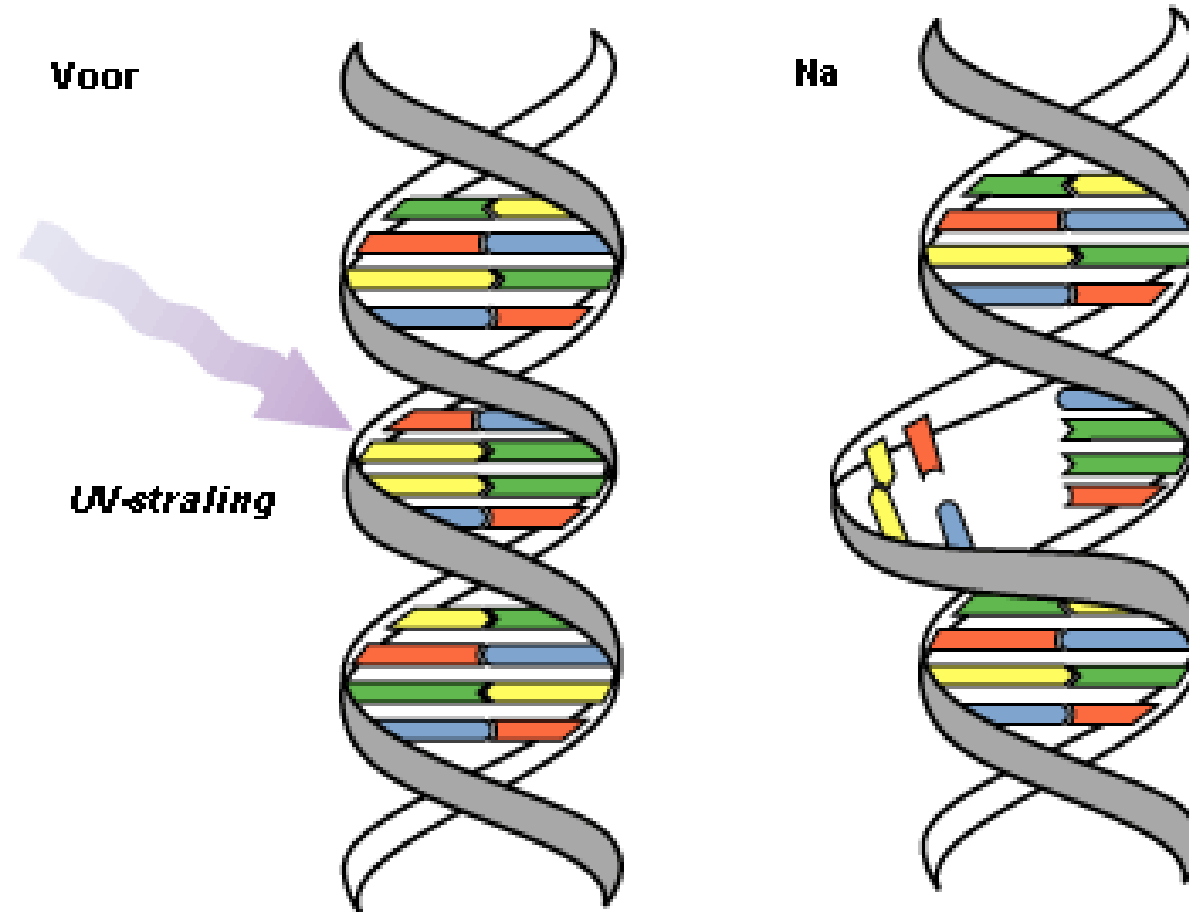
- In het kort, mutaties zijn veranderingen in de genen
- Genen bestaan uit stukken DNA



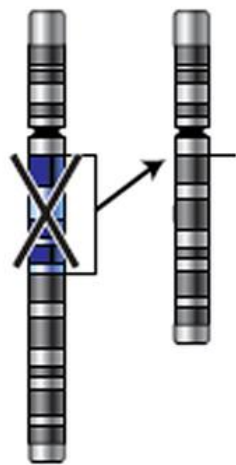
DNA fungeert als een soort code



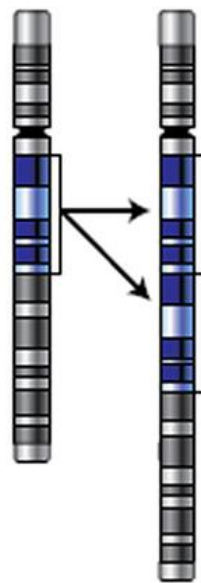
Wat zijn mutaties?



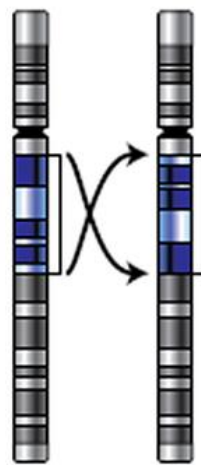
Deletie



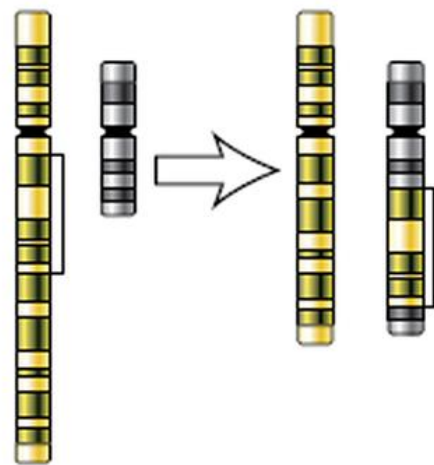
Duplicatie



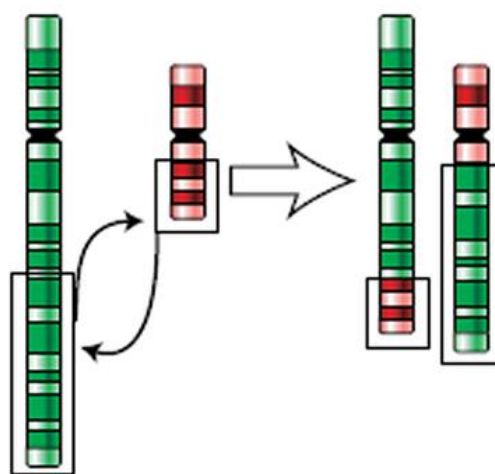
Inversie



Insertie

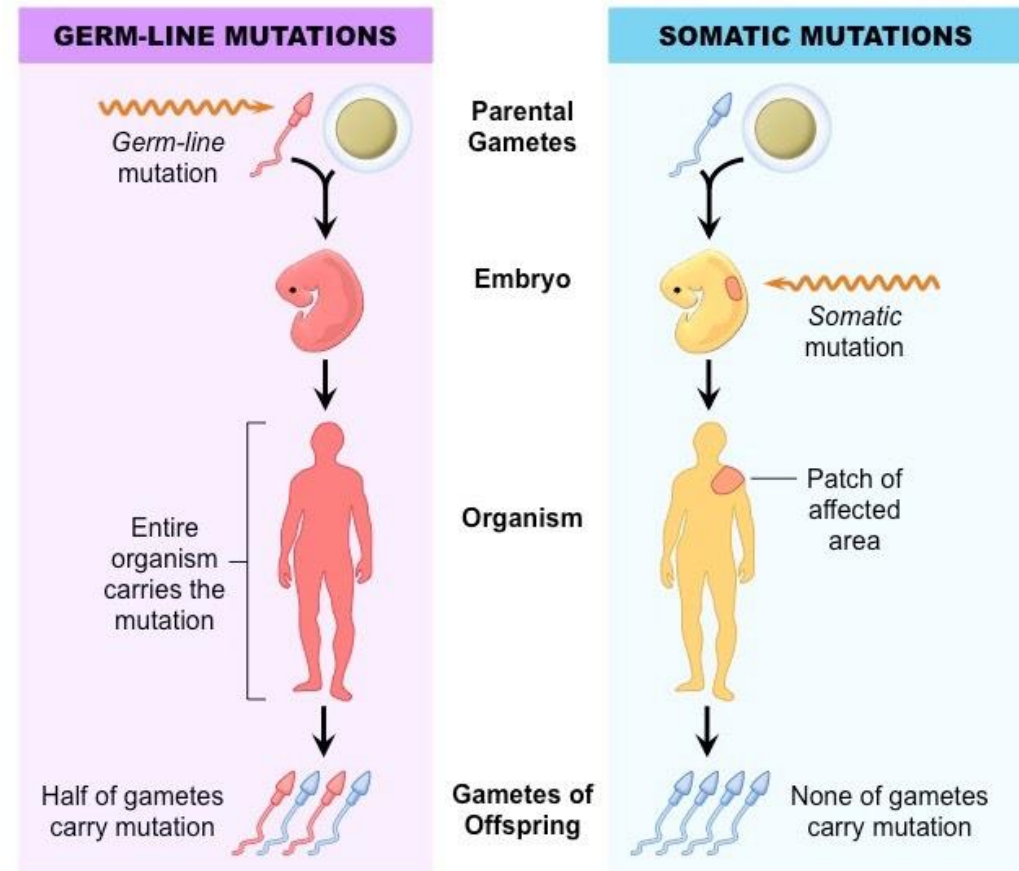


Translocatie



Ontstaan van mutaties

- Een fout tijdens de normale celdeling
- Invloeden van buiten af:
 - Zonlicht
 - Sigarettenrook
 - Bepaalde chemische stoffen
 - Sommige infecties
- Erfelijke mutaties



Gevolgen van mutaties

- Door een aantal opeenvolgende mutaties in 1 cel kunnen de eigenschappen van een cel behoorlijk veranderen. De cel kan bijvoorbeeld ongecontroleerd gaan delen. Zo ontstaat kanker.

Welke mutaties zijn er bij longkanker?

- Er zijn heel veel mutaties bekend
- Een deel hiervan zijn van belang omdat er een doelgerichte behandeling voor bestaat



Belang van bepaalde mutaties

- Er zijn specifieke medicijnen voor sommige mutaties
 - Grotere kans op effect
 - Groter effect
 - Langer effect
 - Minder bijwerkingen

 in vergelijking met chemotherapie

immunotherapie is vaak niet effectief

Doelgerichte behandeling in longkanker

- Zeer effectief, goede tolerantie
- Echter
 - Resistentie ontwikkelt
 - Zijn niet zonder bijwerkingen

She looks GREAT!

Trouble with word retrieval/Focusing

Foggy Brain

Severe dry eye

Mouth Sores/change in taste

paronychia

Chest wall pain

Fatigue

Diarrhea/nausea

Joint pain/muscle aches

Dry Cracked Skin

Numbness/tingling

Anxiety/Depression

Dental problems

Dry mouth

Rash

SOB – loss of lung function

Numbness/pain surgical sites

Acid Reflux

Loss of Muscle Mass

Sensitive skin

Random loss of toenails

How my care team and others perceive I feel

How I actually feel

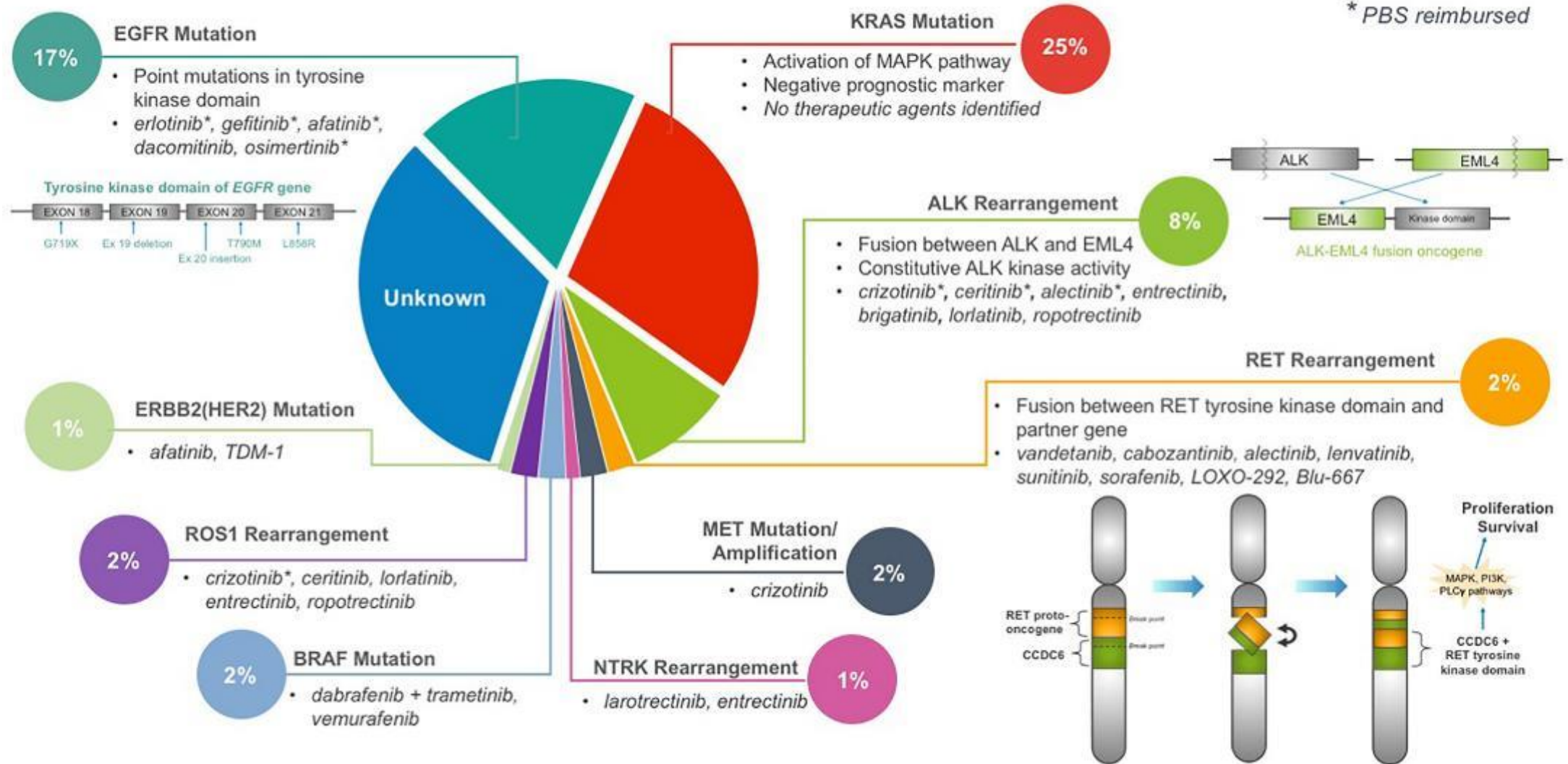
Tolerable is Relative!

Beloop

- De initiële activerende mutatie blijft bestaan in de tumor
- Er kunnen nieuwe mutaties erbij komen, resistentiemutaties

Common Genomic Alterations in Lung Adenocarcinoma

* PBS reimbursed



Casus: 63 jarige heer

- Nooit gerookt
- 2010 chemoradiatie en operatie ivm longkanker, geen mutaties gevonden in EGFR en KRAS
- 2012 ziekte terug, uitgebreide uitzaaiingen
- Na 1 kuur chemotherapie ging het niet, euthanasiewens

Casus

- 2012 bleek ALK positief
- Deelname studie met crizotinib

[REDACTED] dankzij 'wonderpil' terug

ARNHEM - [REDACTED]
de Koninklijke
wil zijn wetenschappelijke
ten.

De aan nierkanker lijdende [REDACTED]
je was er in augustus slecht aan
toe. Door een experimenteel medi-
cijn voelt hij zich inmiddels weer
beter en zijn zijn tumoren geslon-
ken.

[REDACTED] eerder dit jaar te
nemen dat zijn ziekte ongeneeslijk
is. Anderhalf jaar geleden overwon
hij longkanker. Hij sprak woensdag-
ochtend in een zitting van Provin-
ciale Staten van 'wonderpillen'.

⊕ Vervolg op pagina 7:

Herstel na politiek afscheid verrassing

Herstel na politiek afscheid grote verrassing

vervolg van voorpagina

[REDACTED] wordt behandeld met
een medicijn dat nog niet op de
markt verkrijgbaar is. Hij voelt
zich inmiddels beter, maar was
woensdag nog niet in staat de hele
vergadering van Provinciale Staten
bij te wonen. Over het verdere ver-
loop van zijn ziekte zijn geen voor-
spellingen te doen.
Het herstel van [REDACTED] omt als
een grote verrassing. In juni van
dit jaar brachten meer dan vijftig
burgemeesters in het provincie-
huis een eerbetoon aan de com-
missaris. Dit werd gezien als een
politiek afscheid.

[REDACTED] mededeling dat hij zijn
werk weer wil hervatten, werd
door Provinciale Staten met luid
applaus beantwoord.

- 2013: progressie, start ceritinib in het kader van LDK378A2201 studie met een zeer goede respons

- 2017: Drie hersenuitzaaiingen, switch naar alectinib met goed resultaat.
- 2017: bestraling van de grootste hersenmetastase ivm enige groei, andere twee zijn niet goed terug te vinden.
- 2019: “radiatienecrose”, langdurig dexamethason
- 2019: start bevacizumab (alectinib gecontinueerd). Dexamethason afgebouwd, echter progressie hersenmetastase nadien.
- 2019: start lorlatinib

- 2020: opnieuw bestraling hersenuitzaaiing
- 2021: herstart bevacizumab
- Buiten de ene hersenuitzaaiing geen tekenen van ziekteactiviteit

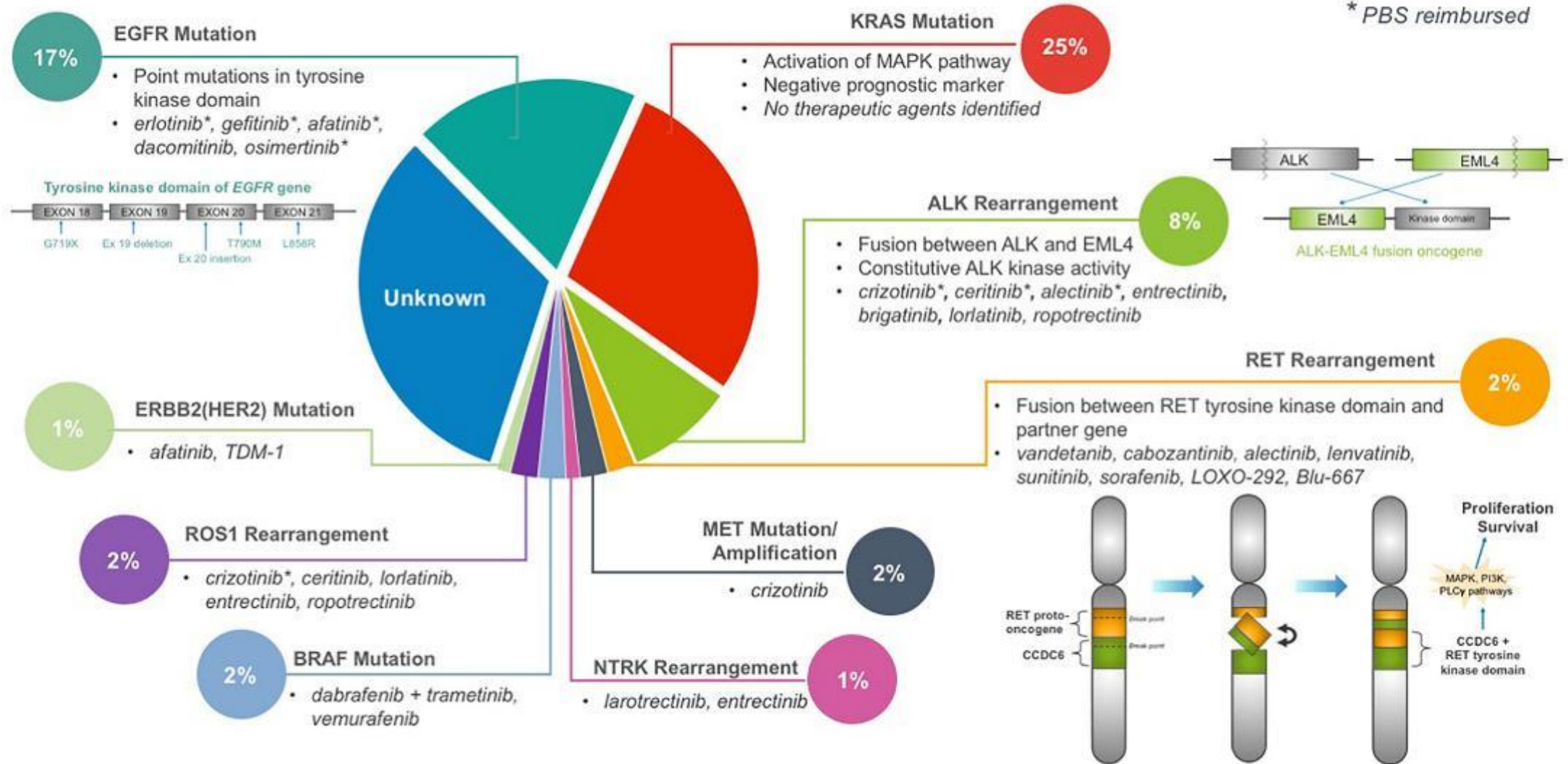
Trials

- Clinicaltrials.gov
- Netherlands Trial Register (<https://www.trialregister.nl/>)
- Websites centra, bv <https://longoncologie.nl/> (Amsterdam UMC)
- Trial finders

Vragen

Common Genomic Alterations in Lung Adenocarcinoma

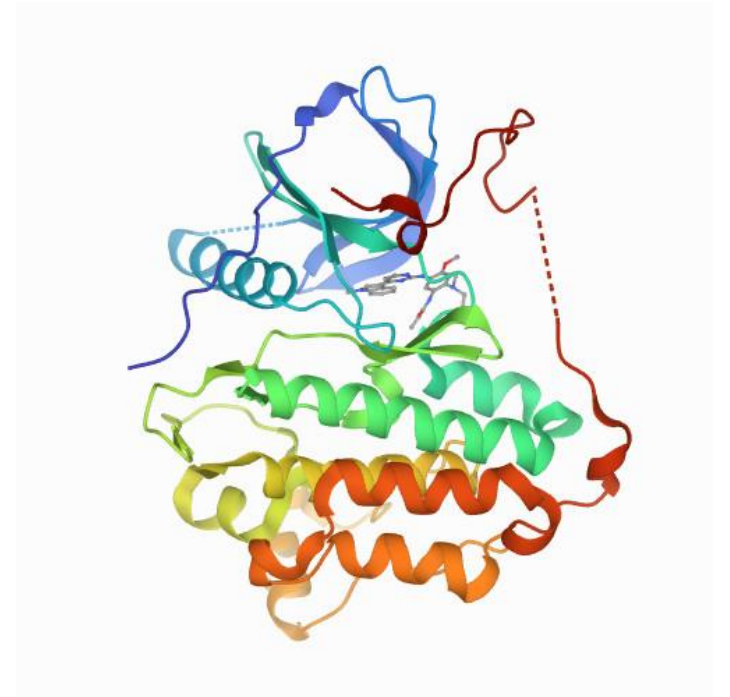
* PBS reimbursed



- Vervolg met uitleg over specifieke mutaties
- Informatie tav behandeling beperkt tot uitgezaaide ziekte (stadium IV)

Doelgerichte behandeling EGFRm+

(Epidermal growth factor receptor)



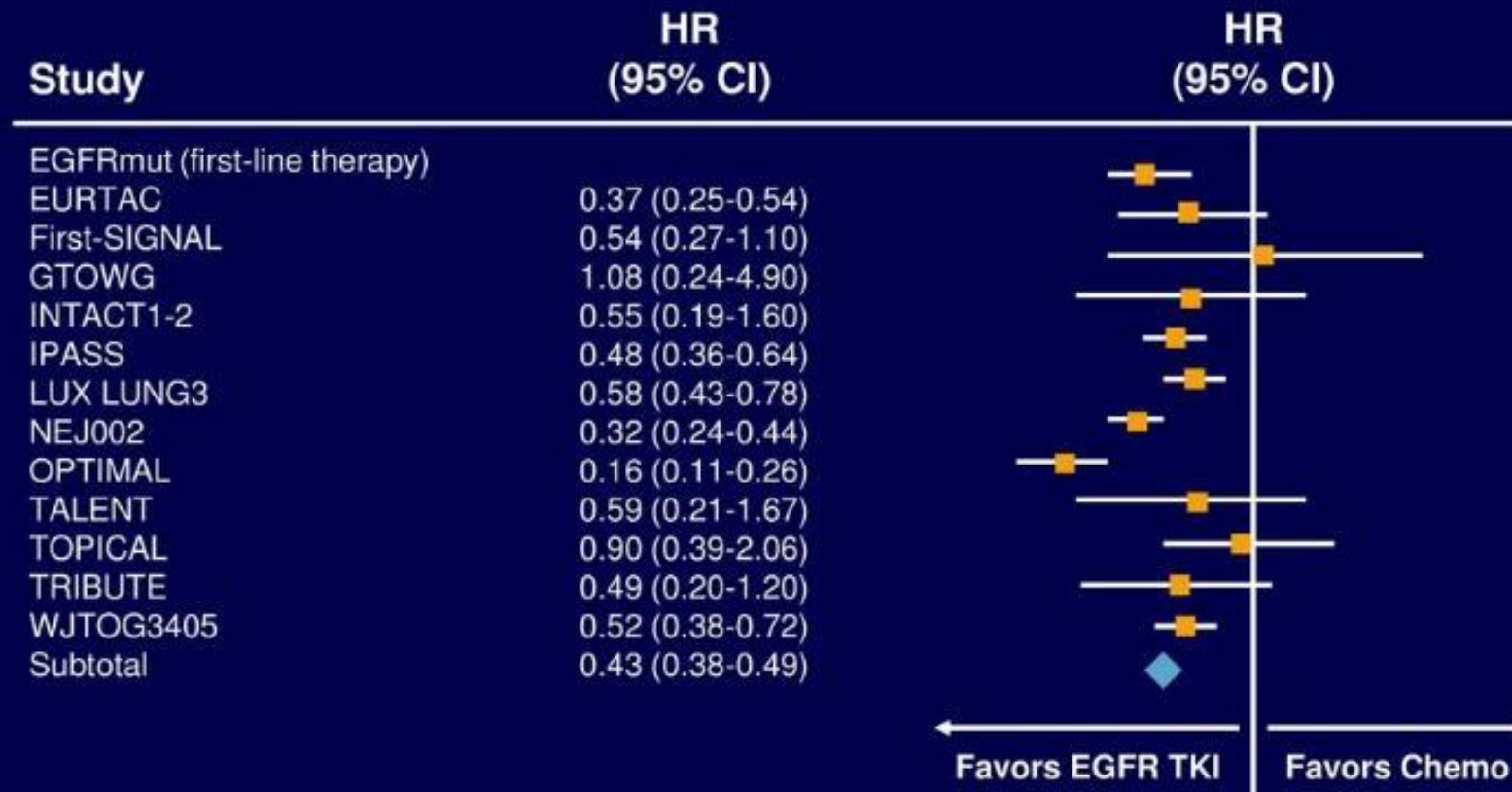
EGFR gemuteerde longkanker

- Ongeveer in 10-15% van adenocarcinomen, hoger in Azië
- Vaker bij niet-rokers en vrouwen
- Common mutations (exon 19 del, exon 21 L858R) versus uncommon mutations

Behandeling EGFRm+ (st IV)

- Beschikbare medicatie (TKI, tyrosinekinaseremmers):
 - 1e generatie (gefitinib, erlotinib)
 - 2e generatie (afatinib, dacomitinib)
 - 3e generatie (osimertinib, lazertinib)

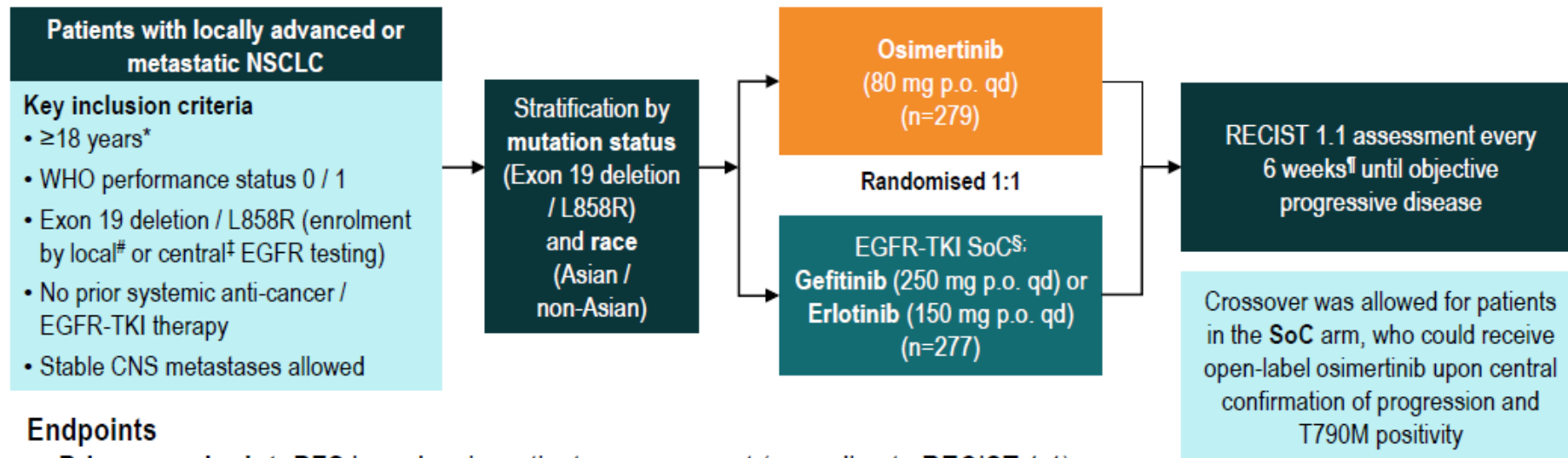
Meta-analysis of Randomized First-line EGFR TKI Studies: Improved PFS



3e generatie in 1e lijn: Flaura studie



FLAURA DOUBLE-BLIND STUDY DESIGN



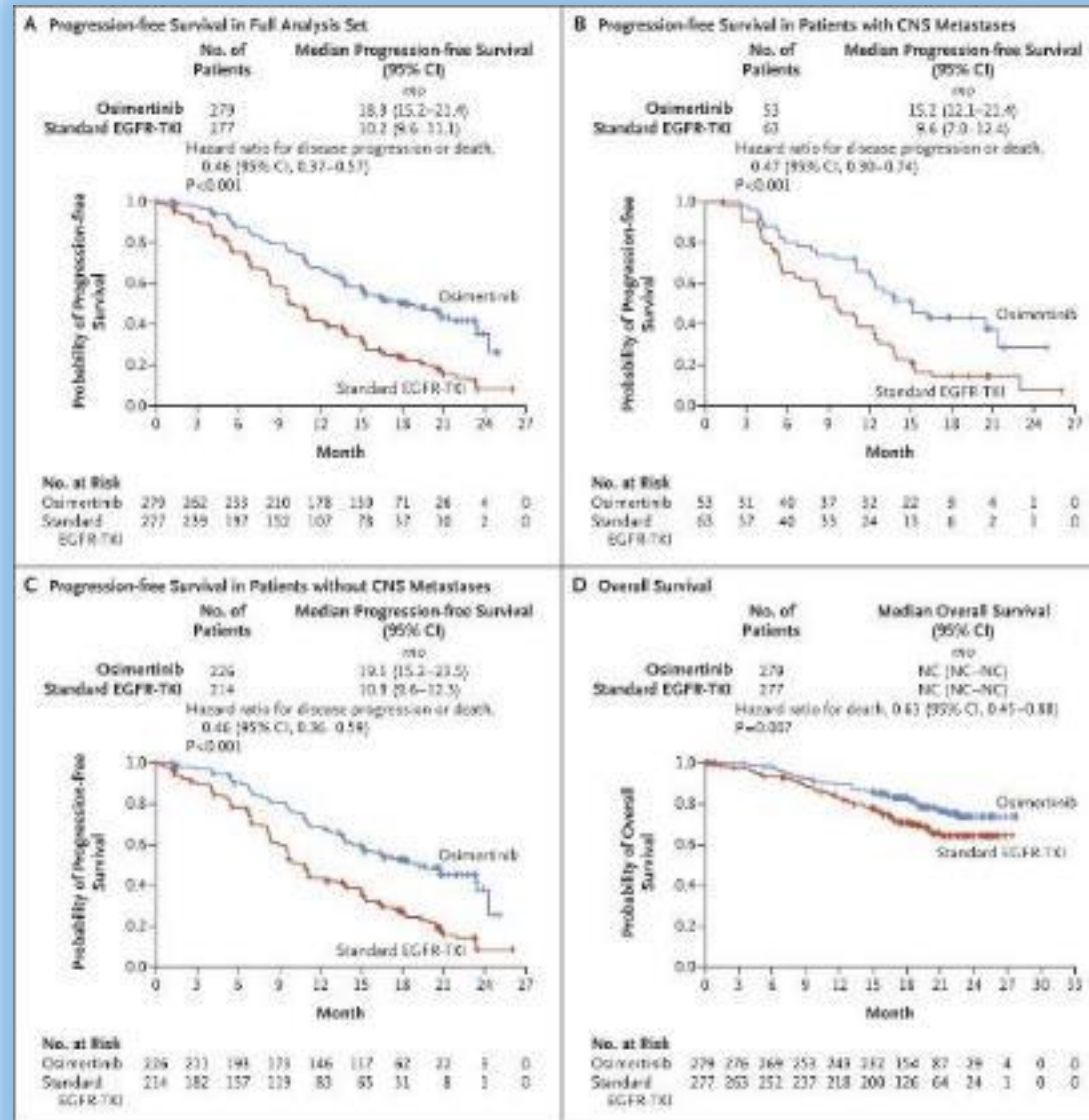
Endpoints

- **Primary endpoint:** PFS based on investigator assessment (according to RECIST 1.1)
 - The study had a 90% power to detect a hazard ratio of 0.71 (representing an improvement in median PFS from 10 months to 14.1 months) at a two-sided alpha-level of 5%
- **Secondary endpoints:** objective response rate, duration of response, disease control rate, depth of response, overall survival, patient reported outcomes, safety

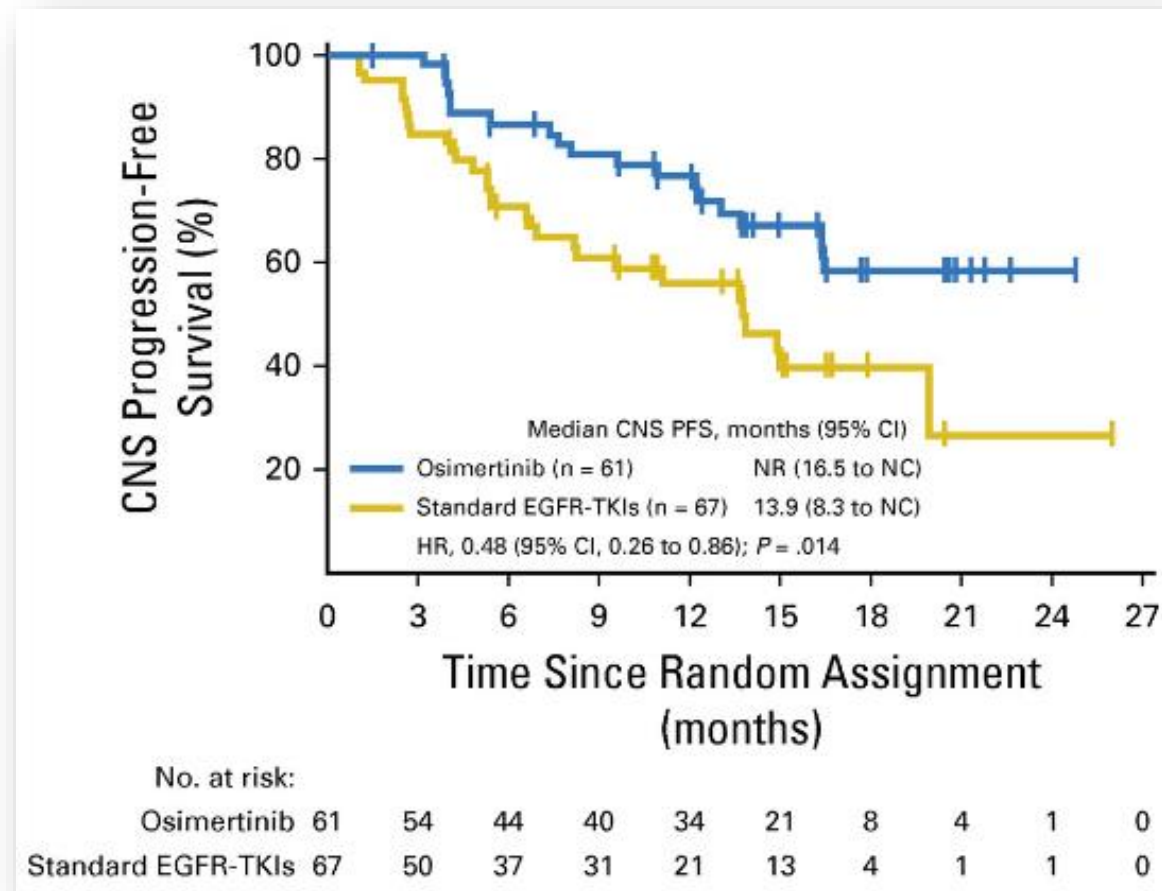
FLAURA data cut-off: 12 June 2017; NCT02296125

*≥20 years in Japan; [#]With central laboratory assessment performed for sensitivity; [‡]cobas EGFR Mutation Test (Roche Molecular Systems); [§]Sites to select either gefitinib or erlotinib as the sole comparator prior to site initiation; [¶]Every 12 weeks after 18 months
CNS, central nervous system; EGFR, epidermal growth factor receptor; NSCLC, non-small cell lung cancer; PFS, progression-free survival; p.o., orally; RECIST 1.1, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1; qd, once daily; SoC, standard-of-care; TKI, tyrosine kinase inhibitor; WHO, World Health Organization

Flaura studie



Verbeterde werking in hersenuitzaaiingen

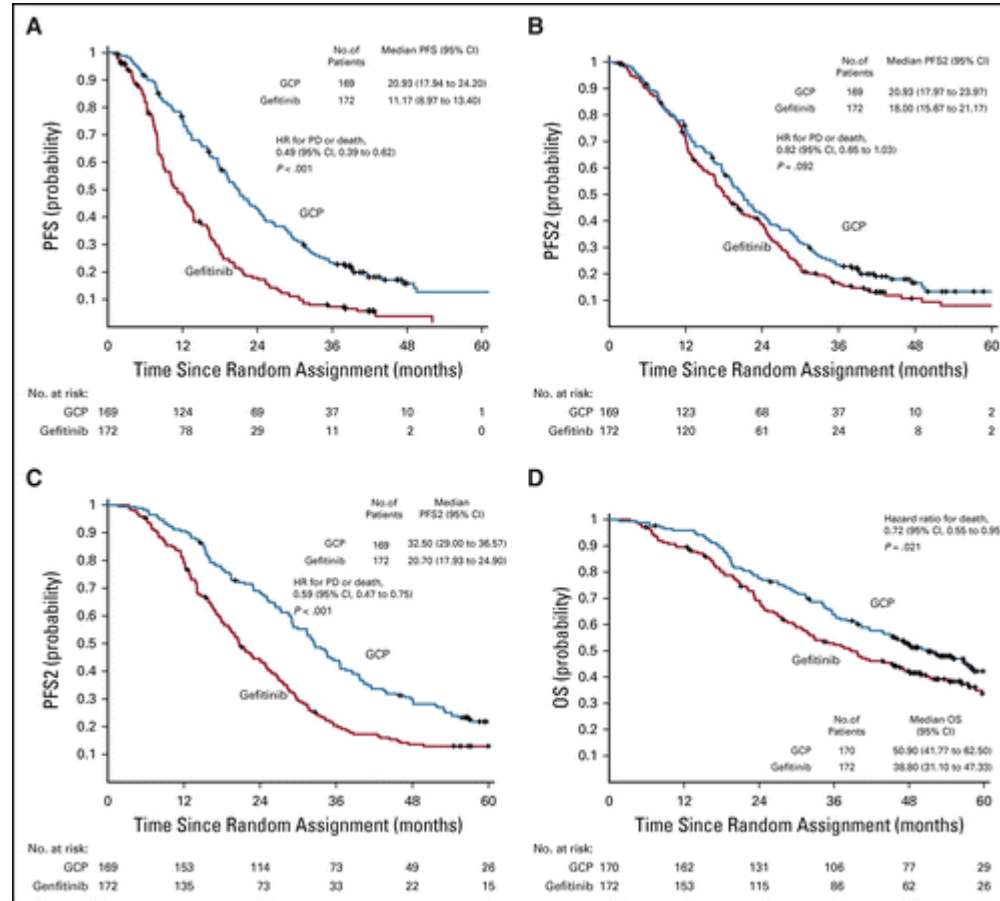


Journal of Clinical Oncology 36, no. 33 (November 20, 2018) 3290-3297.

Combinatie van middelen

- TKI en chemotherapie
- TKI en bevacizumab/ramicirumab

Gefitinib + chemotherapie



- Combinatie
 - Effectiever
 - Meer bijwerkingen en toxiciteit

Hosomi et al; Gefitinib Alone Versus Gefitinib Plus Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer With Mutated Epidermal Growth Factor Receptor: NEJ009 Study. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 2 (January 10, 2020) 115-123.

Osimertinib + chemo, Flaura2 trial

- Loopt nog, resultaten volgen

Erlotinib + bevacizumab

- Tegenstrijdige resultaten in verschillende onderzoeken
- Geen groot voordeel
- Meer toxiciteit

Lancet Oncol. 2014;15(11):1236. Epub 2014 Aug 27.

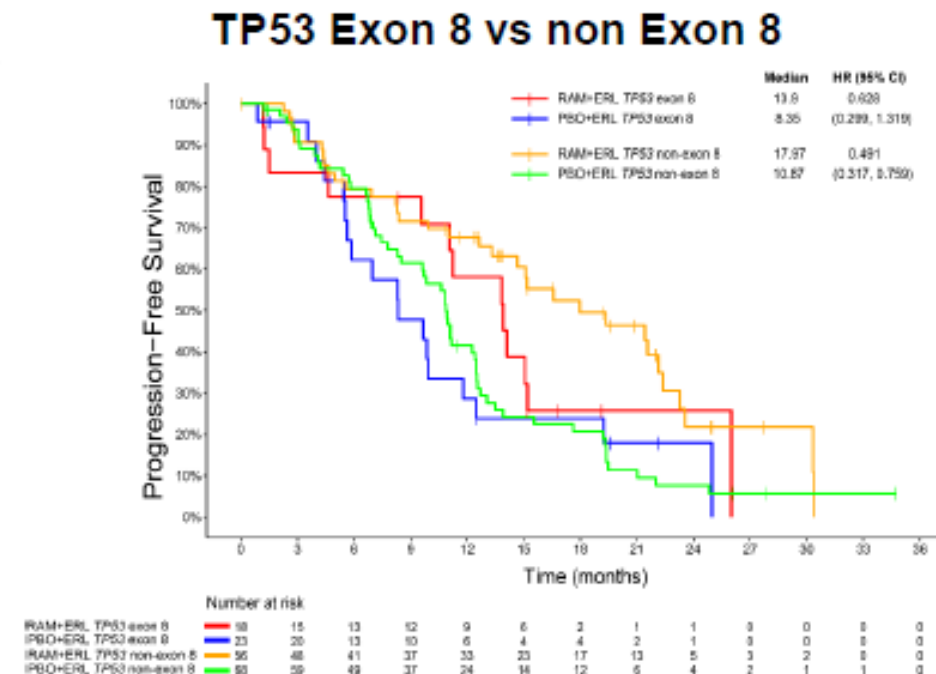
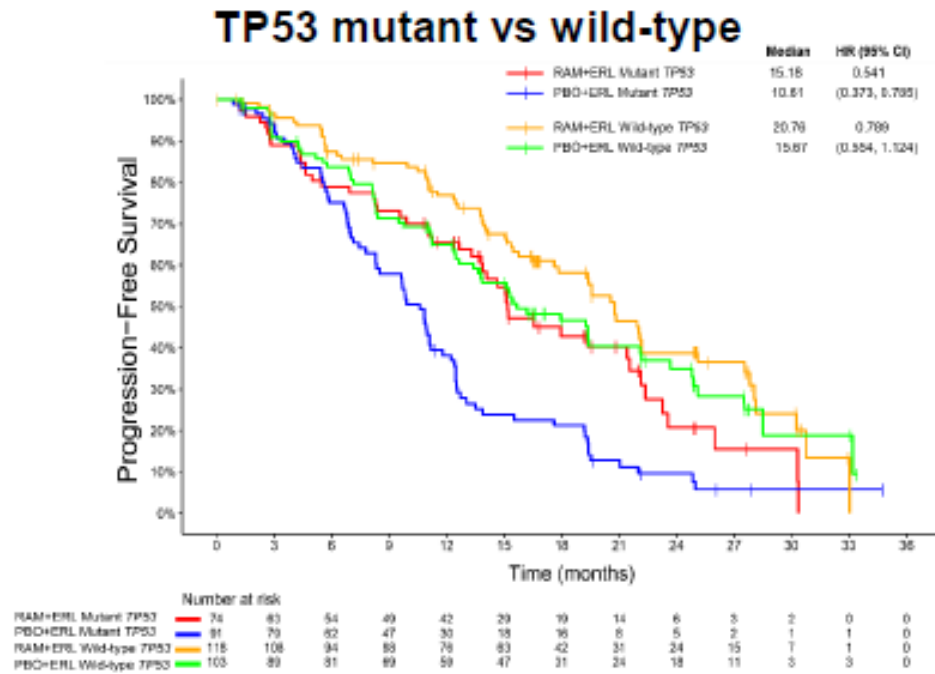
J Clin Oncol. 2018;36S:ASCO #9007.

J Clin Oncol. 2020;38S:ASCO #9506.

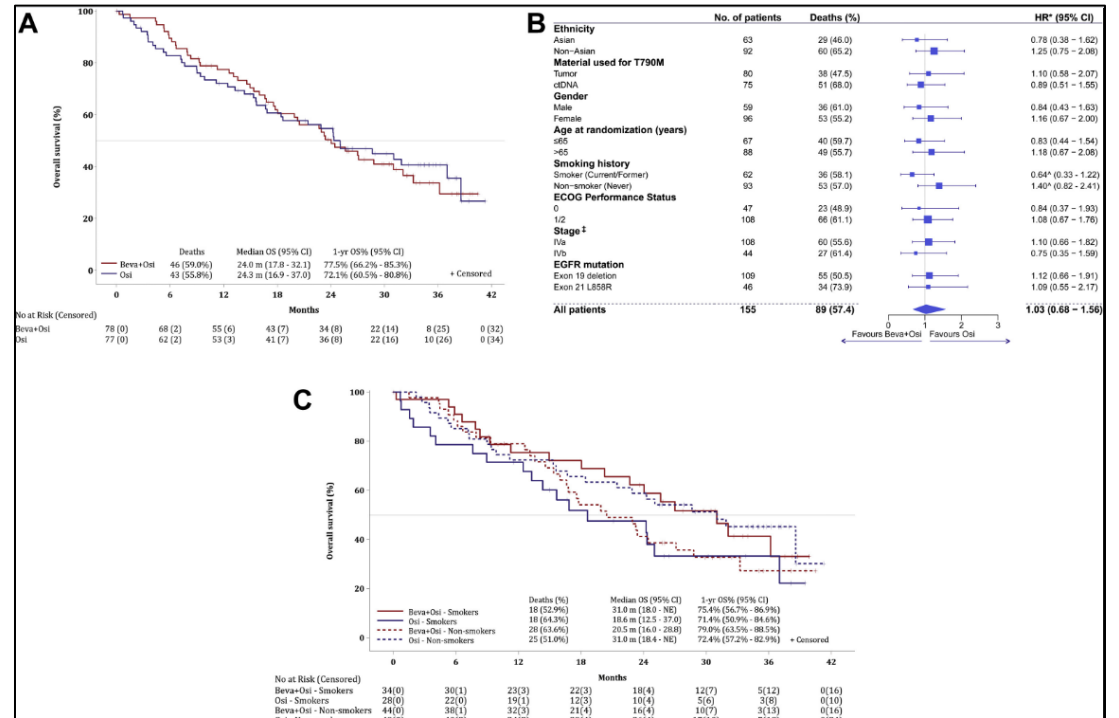
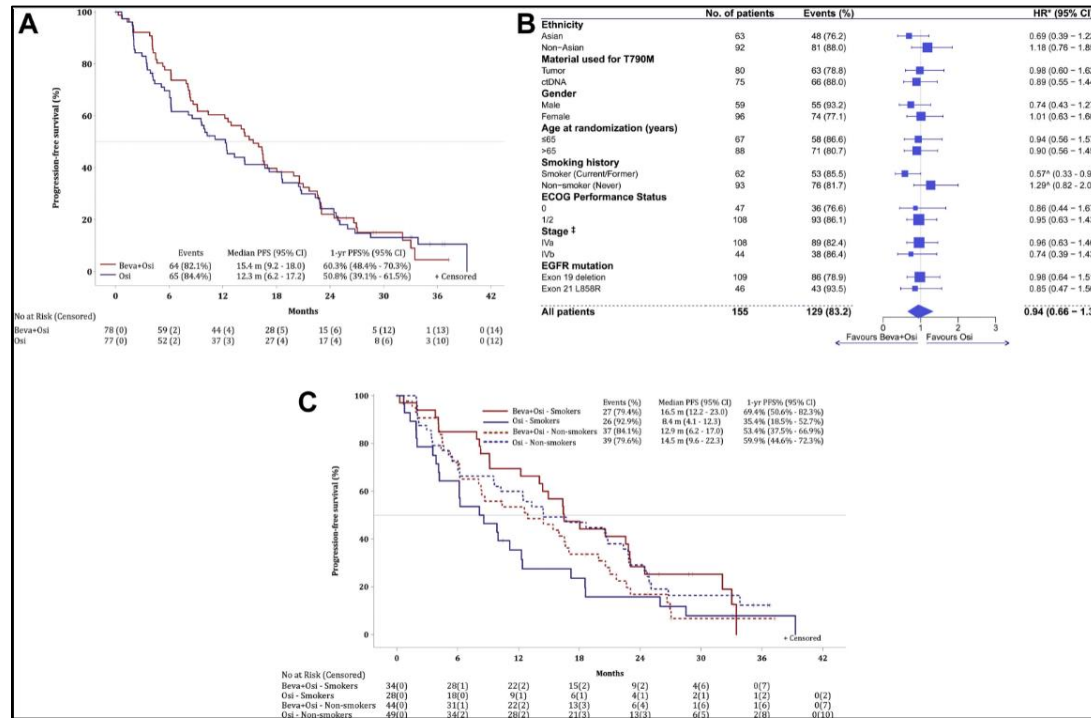
JAMA Oncol. 2019;5(10):1448.

Erlotinib + ramucirumab – RELAY trial

- PFS beter: 19 vs 12 m, OS vergelijkbaar maar nog niet definitief
- Meer bijwerkingen



Osimertinib + bevacizumab (2L, T790M+) BOOSTER trial= geen voordeel combi



A randomised phase II study of osimertinib and bevacizumab versus osimertinib alone as second-line targeted treatment in advanced NSCLC with confirmed *EGFR* and acquired T790M mutations: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 10-16) BOOSTER trial; <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.010>

Conclusie

- Osimertinib is de eerste keuze
- Erlotinib + ramucirumab is een mogelijke alternatief
- Deelname klinisch onderzoek

Uncommon EGFR (exclusief exon 20 insertie)

- Deelname klinisch onderzoek
- Osimertinib of afatinib
- Expert opinion/MTB is nodig

Osimertinib for Patients With Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09); *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 5 (February 10, 2020) 488-495.

Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* 2015;16(7):830.

EGFR exon 20 insertie

- Deelname klinisch onderzoek (bv mobocertinib, afatinib/cetuximab)
- Expert opinion/MTB (molecular tumor board) is nodig
- Afhankelijk beschikbaarheid medicatie, compassionate use, etc.
(bv amivantamab, mobocertinib, poziotinib, osimertinib)

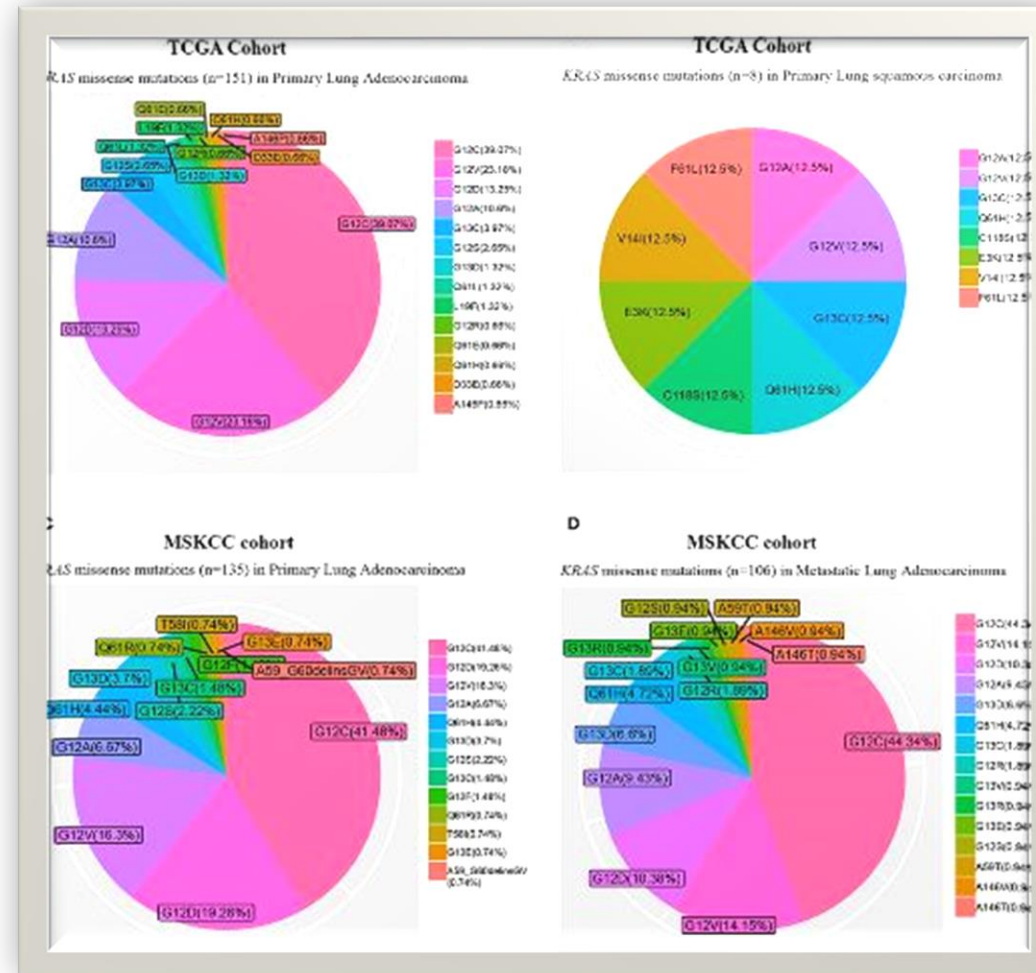
EGFRm+, latere lijnen

- Deelname klinisch onderzoek voor diagnostiek en behandeling
- Expert opinion/MTB is nodig
- Deelname klinisch onderzoek
- Chemo-immunotherapie

Vragen

- Wat is de langste levensduur tot nu toe voor deze mutatie en of behandeling?
- Er zijn een aantal zichtbare bijwerkingen bekend maar hoe zit het met de onzichtbare voor het oog, m.a.w. kan de behandeling verder binnen ons lichaam ook schade veroorzaken op termijn
- Zijn er bekende gevallen van patiënten die nadat er geen sporen meer zichtbaar zijn van kanker de medicatie hebben afgebouwd en gestopt zijn maar met blijvende controles? Zo ja hoe is dit verlopen zo nee wat is jou advies en wat zijn de voor en nadelen
- Is er een kans op erfelijkheid zo ja kan dit uitgezocht worden?

KRAS mutations



KRAS: een andere soort driver mutatie

- Vaker bij rokers
- (chemo)immunotherapie vaker effectief
- Rol co-mutatie is belangrijk in response op immunotherapie

KRAS gemuteerde longkanker, 1L behandeling

- Deelname klinisch onderzoek
- Standaard behandeling afhankelijk PD-L1 met (chemo)immunotherapie

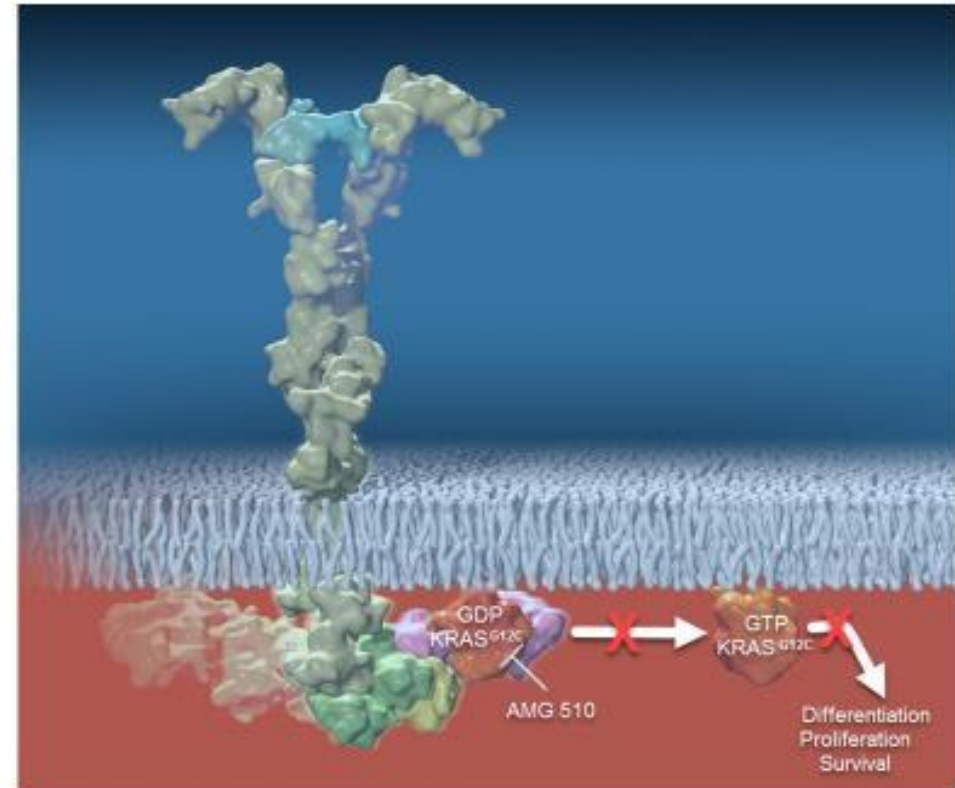
Doelgerichte behandeling bij KRAS

Compounds	Company	Mechanism	Clinical trial
AMG 510	Amgen/Carmot Therapeutics	KRAS ^{G12C} inhibitor	NCT03600883
MRTX849	Mirati (ex Array)	KRAS ^{G12C} inhibitor	NCT03785249
KRAS TCR	Gilead (ex Kite/NCI)	Anti-KRAS ^{G12D} engineered T-cell receptor	NCT03745326
AZD4785	AstraZeneca/Ionis	KRAS antisense oligonucleotide	NCT03101839

AMG 510 is a First in Class KRAS^{G12C} Inhibitor

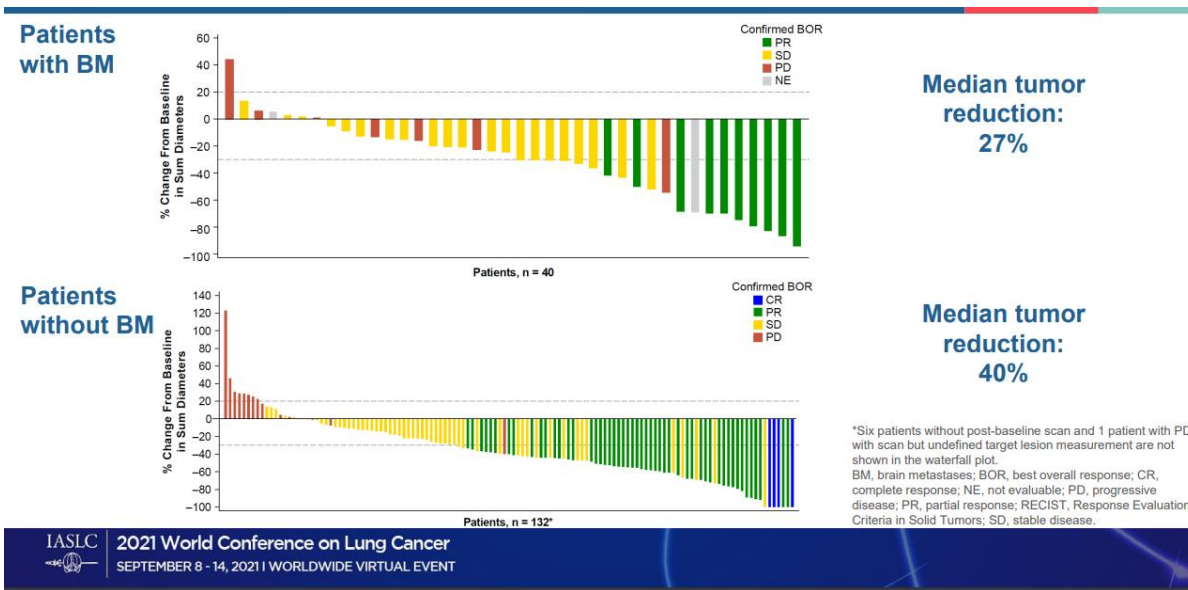
- KRAS is a GTP-binding protein that links receptor tyrosine kinase activation to intracellular signaling^{1,2}
- Mutation of KRAS favors the GTP-bound active state and constitutive activation of downstream effects (differentiation, proliferation, survival)³
- KRAS^{G12C} mutation has been identified as an oncogenic driver of tumorigenesis
- KRAS^{G12C} mutation is found in approximately 13% of lung cancer⁴, 3% of colorectal (CRC)⁵ and appendix cancer, and 1-3% of other solid tumors⁶
- Currently there is no approved therapy targeting this mutation
- AMG 510 is a novel, first in class, small molecule that specifically and irreversibly inhibits KRAS^{G12C} by locking it in an inactive GDP-bound state

1. Prior IA, et al. *Cancer Res.* 2012;72:2457-2467.
2. Ostrem JM, et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2016;15:771-785.
3. Ryan MB, et al. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15:709-720.
4. Blernacka A, et al. *Cancer Genet.* 2016;209:195-198.
5. Neumann J, et al. *Pathol Res Pract.* 2009;205:858-862.
6. Zhou L et al. *Med Oncol.* 2016;33:32.



GDP, guanosine diphosphate; GTP, guanosine triphosphate;
KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog;
KRAS^{G12C}, KRAS protein with a G12C mutation at the protein level.

Sotorasib, 2L



- Nog niet geregistreerd

KRAS^{G12C} Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors; N Engl J Med 2020; 383:1207-1217

Adagrasib

- Klinisch onderzoek open (2L)

KRAS: vragen

Doelgerichte behandeling
ALK+ longkanker

ALK

- ALK positieve longkanker patiënten zijn vaker relatief jonger
- Vaker niet-rokers
- Immunotherapie vaak minder effectief
- Er zijn meerdere ALK specifieke middelen (ALK-TKI's) beschikbaar

Geregistreerde middelen voor ALK

Eerste lijn

- Crizotinib
- Ceritinib
- Alectinib: voorkeur middel
- Brigatinib

Latere lijnen

- Ceritinib
- Alectinib
- Brigatinib
- Lorlatinib

Trial	PROFILE 1014 ²⁹	ASCEND-4 ⁵²	J-ALEX ⁶⁵	ALEX ⁶⁷	ALTA 1L ⁷⁹
ALK inhibitor	Crizotinib (n=172)	Ceritinib (n=189)	Alectinib (n=103)	Alectinib (n=152)	Brigatinib (n=137) 275
Comparator	Platinum-based chemotherapy (n=171)	Platinum-based chemotherapy (n=187)	Crizotinib (n=104)	Crizotinib (n=151)	Crizotinib (n=138)
Primary end point	Median PFS (months)	Median PFS (months)	Median PFS (months)	Median PFS (months)	Median PFS (months)
Response rate (%)	74 vs 45	72.5 vs 26.7	Not reported	82.9 vs 75.5	71 vs 60
Median PFS (months)	10.9 vs 7 (HR 0.45, 95% CI 0.35–0.60; $p<0.001$)	16.6 vs 8.1 (HR 0.55, 95% CI 0.42–0.73; $p<0.00001$)	34.1 vs 10.2 (HR 0.37, 95% CI 0.26–0.52; $p<0.0001$)	34.8 vs 10.9 (HR 0.43, 95% CI 0.32–0.58; $p<0.01$)	29.4 Not reached vs 9.8 (HR 0.49, 95% CI 0.33–0.74; $p=0.0007$)
Median OS (months)	Not reached vs 47.5 (HR 0.76, 95% CI 0.548–1.05; $p=0.0978$)	Not reached vs 26.2 (HR 0.73, 95% CI 0.5–1.08; $p=0.056$)	—	57 Not reached vs not reached (HR 0.76, 95% CI 0.50–1.15)	—

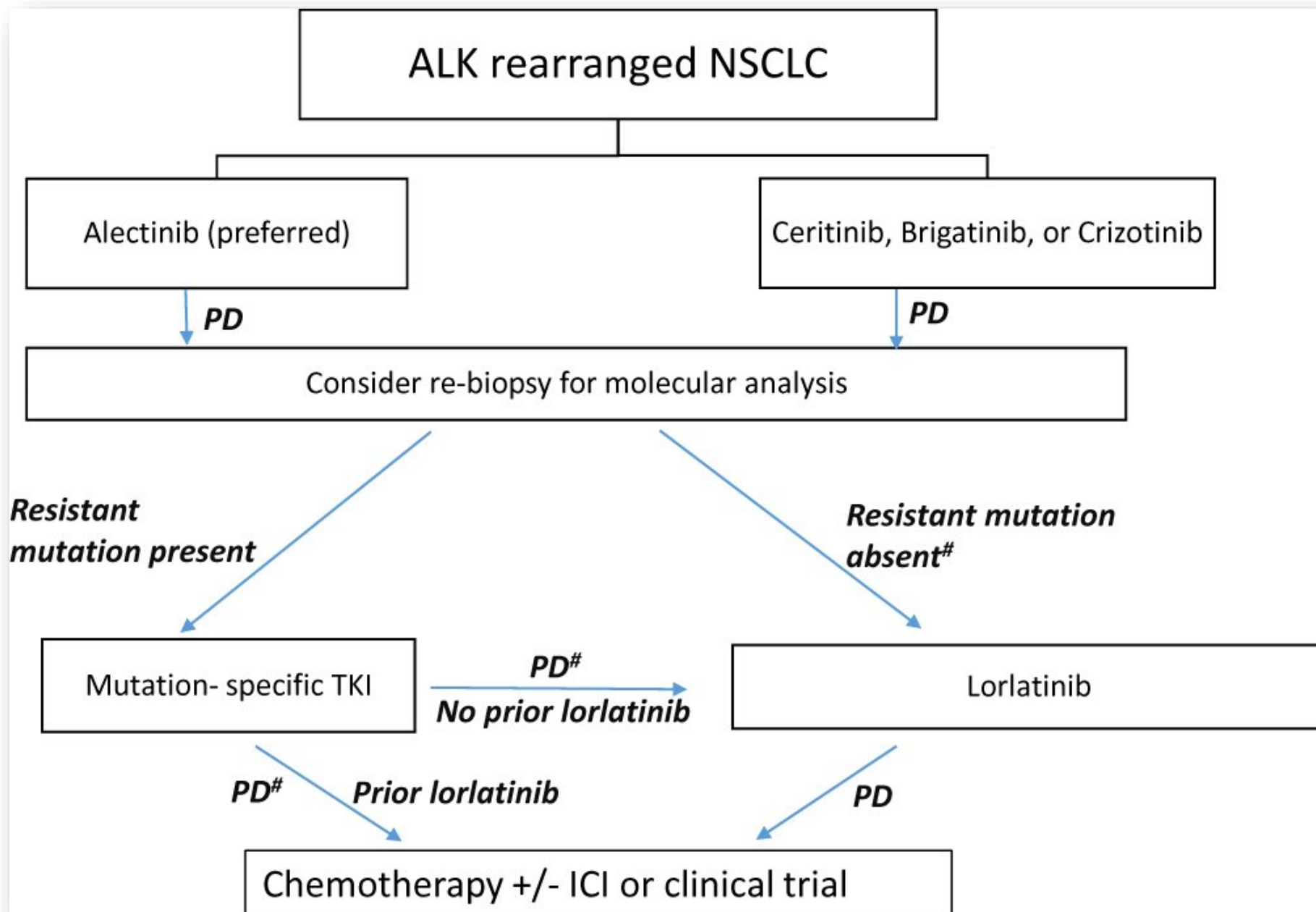
FUTURE (II): ALL NEXT GEN TKI PROMISING, TRIAL COMPARISON DIFFICULT

SPECIFIC CNS TRIALS WITH NEXT GEN TKI NEEDED!

ALK-TKI	CNS ORR (%) TKI naive	CNS DoR (months) TKI naive	CNS ORR (%) TKI pretreated ²	CNS DoR (months) TKI pretreated ²
Crizotinib	18-40	3.7-26.4	NA	NA
Ceritinib	29-62	7.5	28-39	6.9-10.1
Alectinib	79	NR	64	10.8
Brigatinib	78	NA	53-67	NA – 18.9
Lorlatinib	77 ¹	NR	53-87	14.5 - NR

ESMO 2019 Camidge et al. 1487PD: lorlatinib IC ORR 54.4%

NA: not available; NR: not reached; 1: 2 out of 3 patients; 2: crizotinib and/or next gen TKI



ROS1

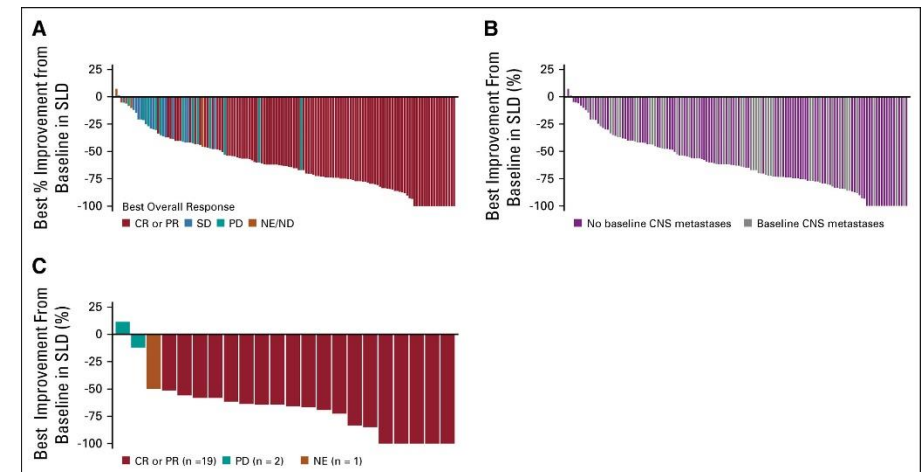
ROS1

- Komt in ongeveer 1-2% van gevallen voor
- Over het algemeen relatief jongere patiënten, niet rokers

Beschikbare middelen voor ROS1

- Crizotinib
- Entrectinib (wordt nog niet vergoed)

- ORR 72%, mDoR 25 m, mPFS 19,3 m
- ORR 67%, mPFS 17 m



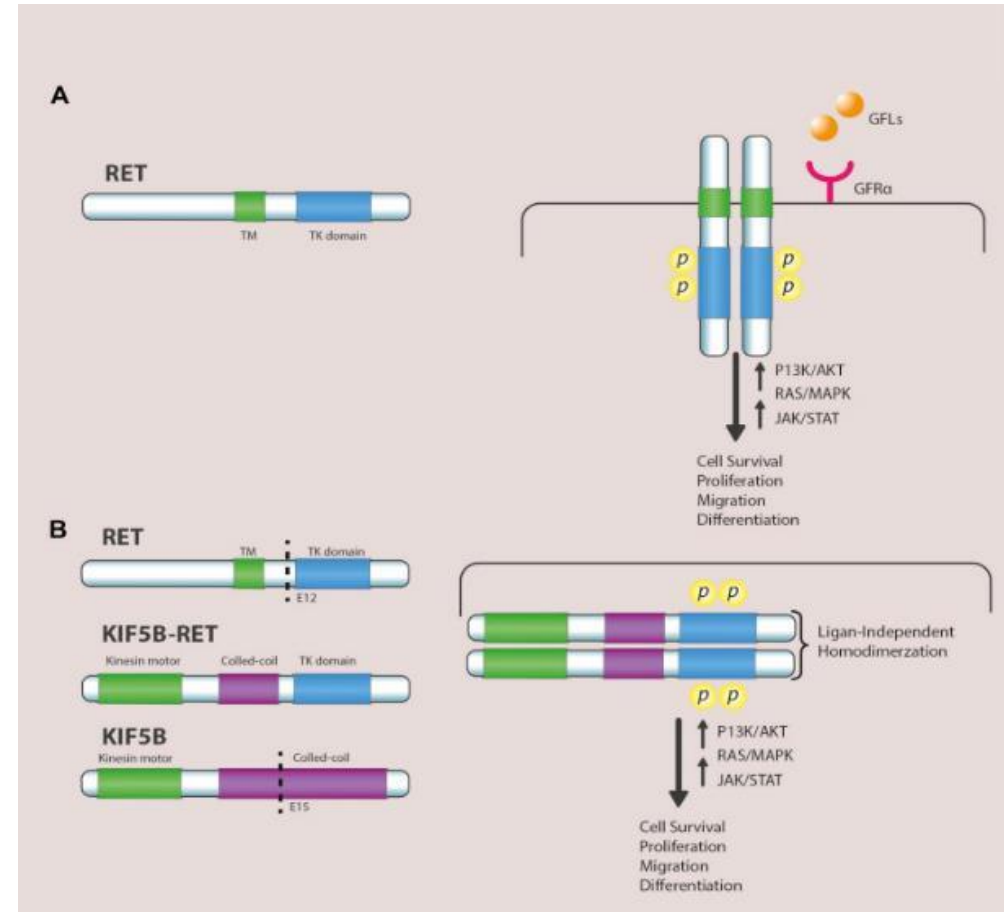
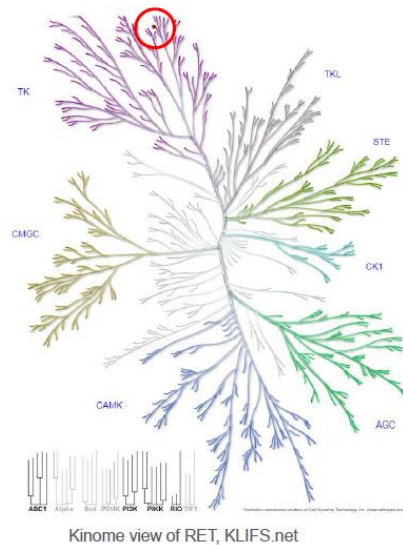
ROS1, latere lijnen

- Lorlatinib (wordt niet vergoed)
- Deelname klinische studie

RET

RET

- Komt in 1-2% van gevallen voor
- Relatief jongere patiënten
- Niet-rokers

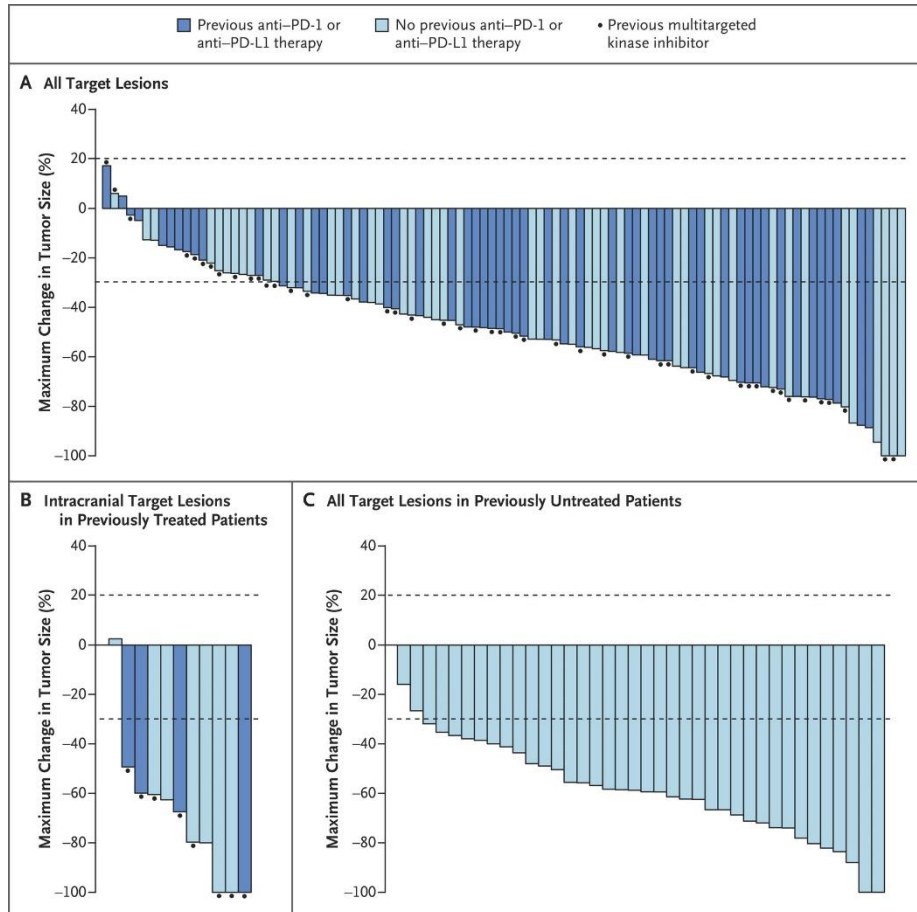


RET: middelen

- 1L: klinische studie, of standaard behandeling
- Latere lijnen:
 - Selpercatinib
 - Pralsetinib (nog niet beschikbaar)
 - Klinische studie

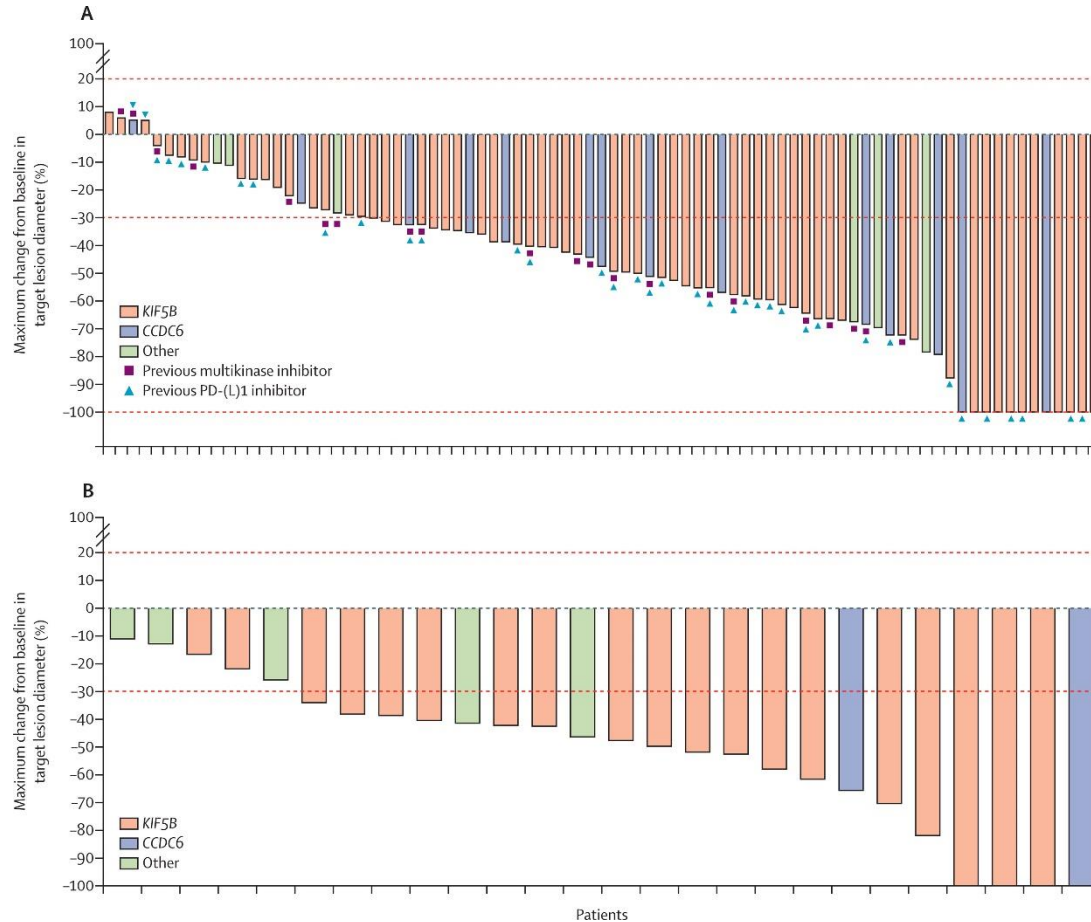
Selpercatinib

- ORR 85% (onbehandeld) en 64% (behandeld)
- mDoR 18 m



Pralsetinib

- ORR 70% (onbehandeld) en 61% (behandeld)



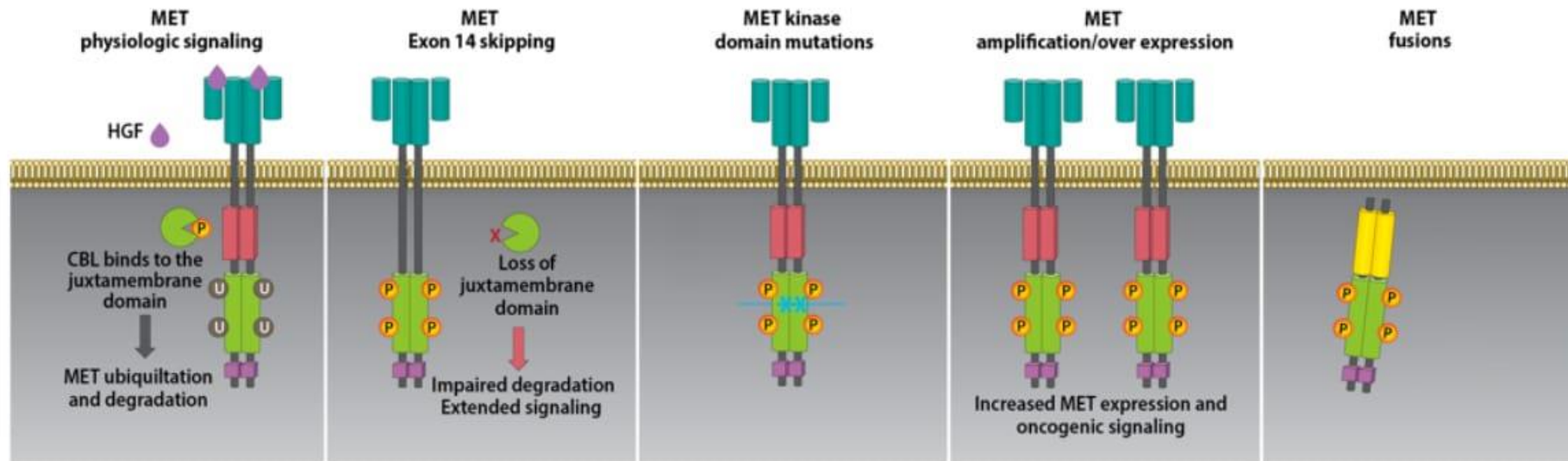
RET: multikinase remmers

- Cabozantinib, vandetanib, alectinib, sunitinib
- Veel minder effectief dan selectieve remmers
- Bijwerkingen

MET

MET

- Veranderingen in MET zijn oa MET exon 14 skipping mutatie en MET amplificatie



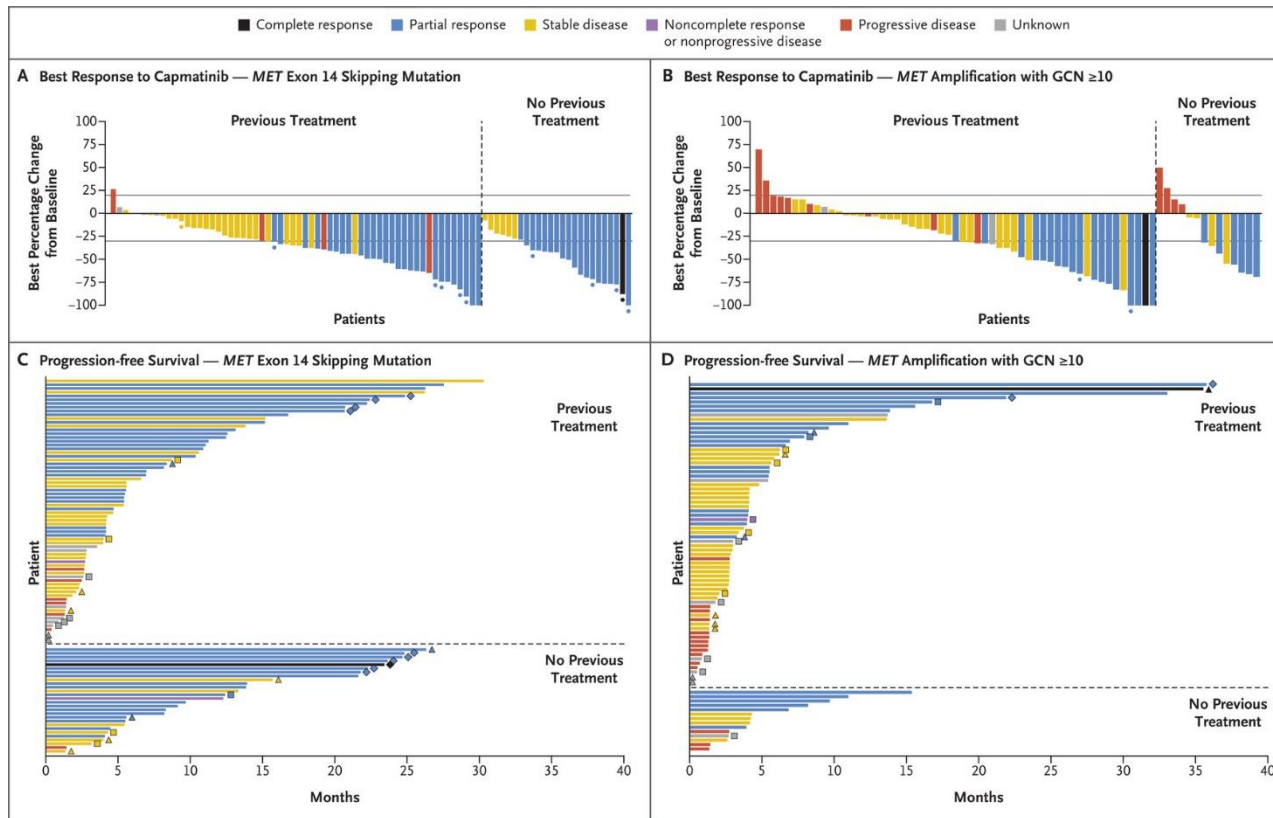
MET: doelgerichte behandeling

- 1L: niet beschikbaar, eventueel klinische trial
- Latere lijnen: capmatinib/tepotinib
- Oedeem is een vaak voorkomend bijwerking

MET: als resistentiemechanisme

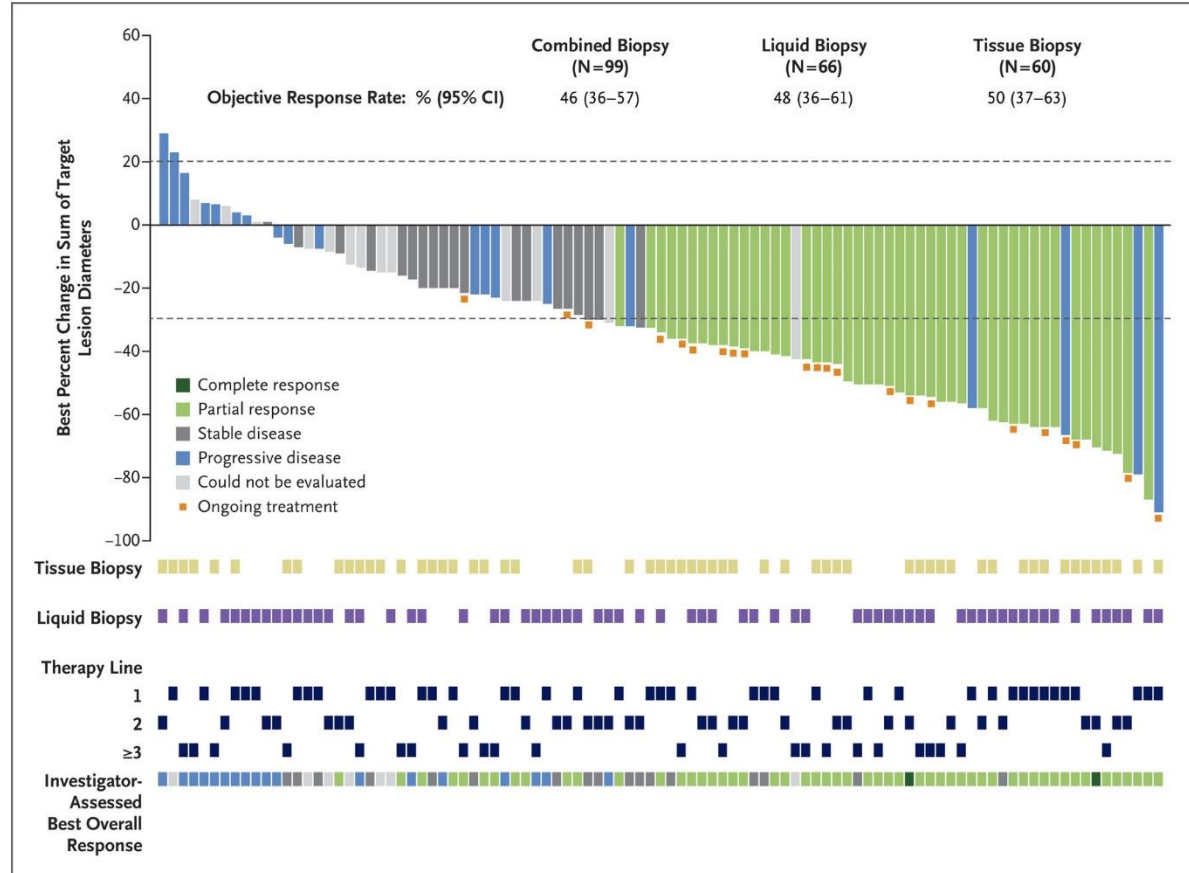
- Vooral na osimertinib

MET doelgerichte behandeling: capmatinib



- *MET* ex 14 skipping mutation, ORR 41% bij 69 eerder behandeld patiënten; 68% bij 28 onbehandelde patiënten; mDoR 9.7 m vs 12.6 m
- *MET* amp CNP>10, ORR 29% vs 40%.
- *MET* amp CNP<10: weinig effectief

MET doelgerichte behandeling: tepotinib



- ORR 46% mDoR 11.1 m in combined-biopsy group.
- 48% in liquid-biopsy groep; 50% in biopsie groep
- investigator-assessed RR 56% onafhankelijk van eerdere behandelingen.

NET

- Crizotinib heeft ook MET remmend effect

Her2

- 1-2%
- Vaker bij relatief jongere vrouwen, niet rokers
- Vaak exon 20 inserties, maar ook puntmutaties exon 20
- 1L standaard behandeling of deelname klinische trial
- Latere lijnen “tarstuzumab-based antibody-drug conjugates” (T-DM1, T-deruxtecan)
- Anders mobocertinib, poziotinib, afatinib

1. J Clin Oncol. 2018;36(24):2532. Epub 2018 Jul 10.
ORR 44%

2. DESTINY-Lung01
N Engl J Med. 2021. ORR 55%, PFS 8,2 m

3. ZENITH20 (1L poziotinib) Annals of Oncology (2021) 32 (suppl_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741, ORR 44%, 5.4 m

NTRK fusies

- NTRK 1-2-3
- Zeldzaam
- Larotrectinib, entrectinib, enkele medicijnen in onderzoek/ontwikkeling
- Eventueel deelname studies

NRG fusies

- Zeldzaam
- Chemotherapie en immunotherapie zijn waarschijnlijk minder effectief
- Afatinib heeft mogelijk effect, andere middelen zijn in ontwikkelingsfase, bv seribantumab

ALK/ROS/RET/MET/Her2/NTRK/NRG+ longkanker

- Behandeling in een van de centra zeldzame mutaties



ALK/ROS/RET/MET/Her2/NTRK/NRG

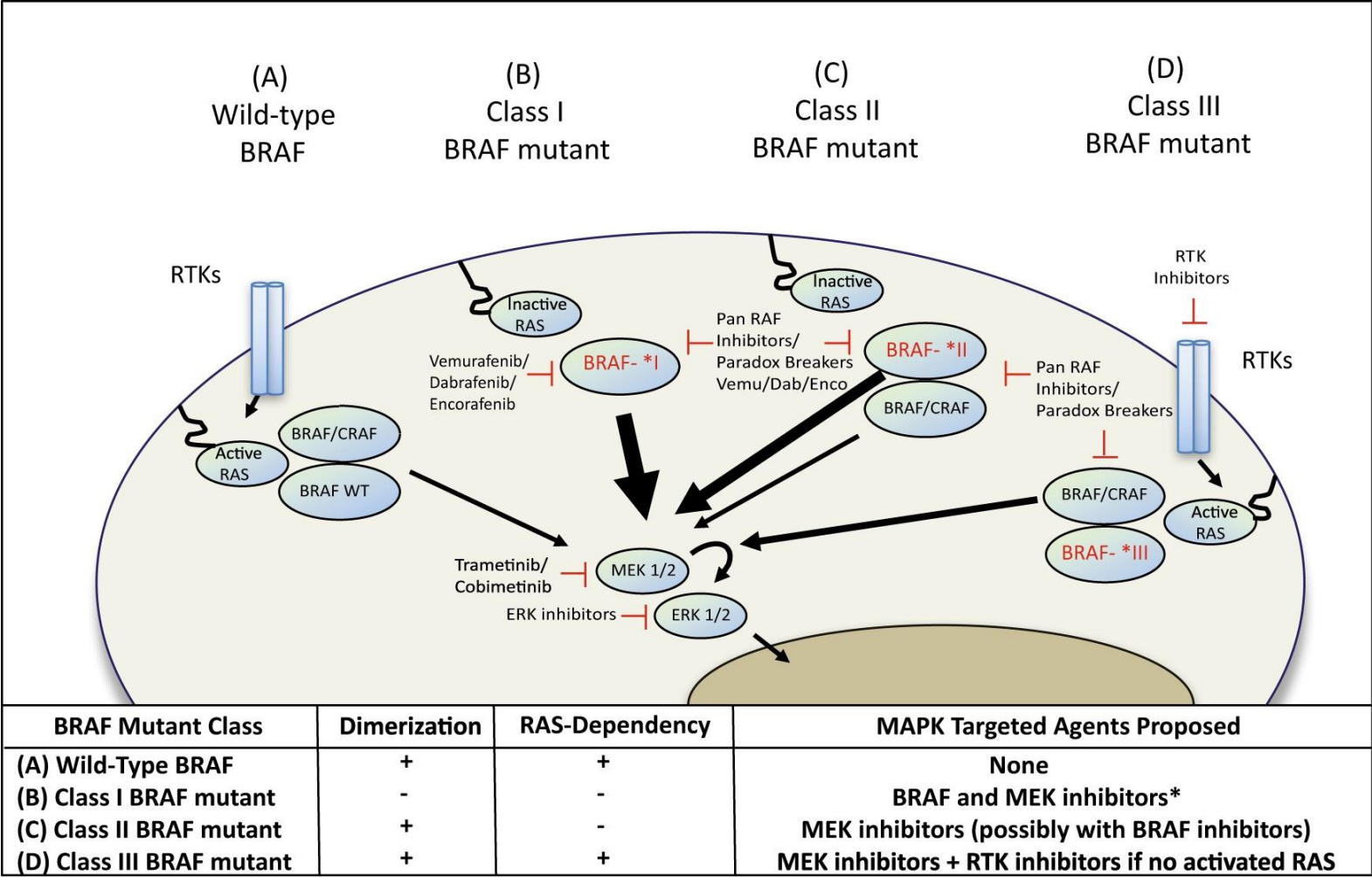
- Vragen

BRAF

BRAF

- 1-3%
- In grote lijnen: V600E exon 15 mutatie en non-V600E mutaties
- Non-V600E vaker met roken geassocieerd, slechtere progressie

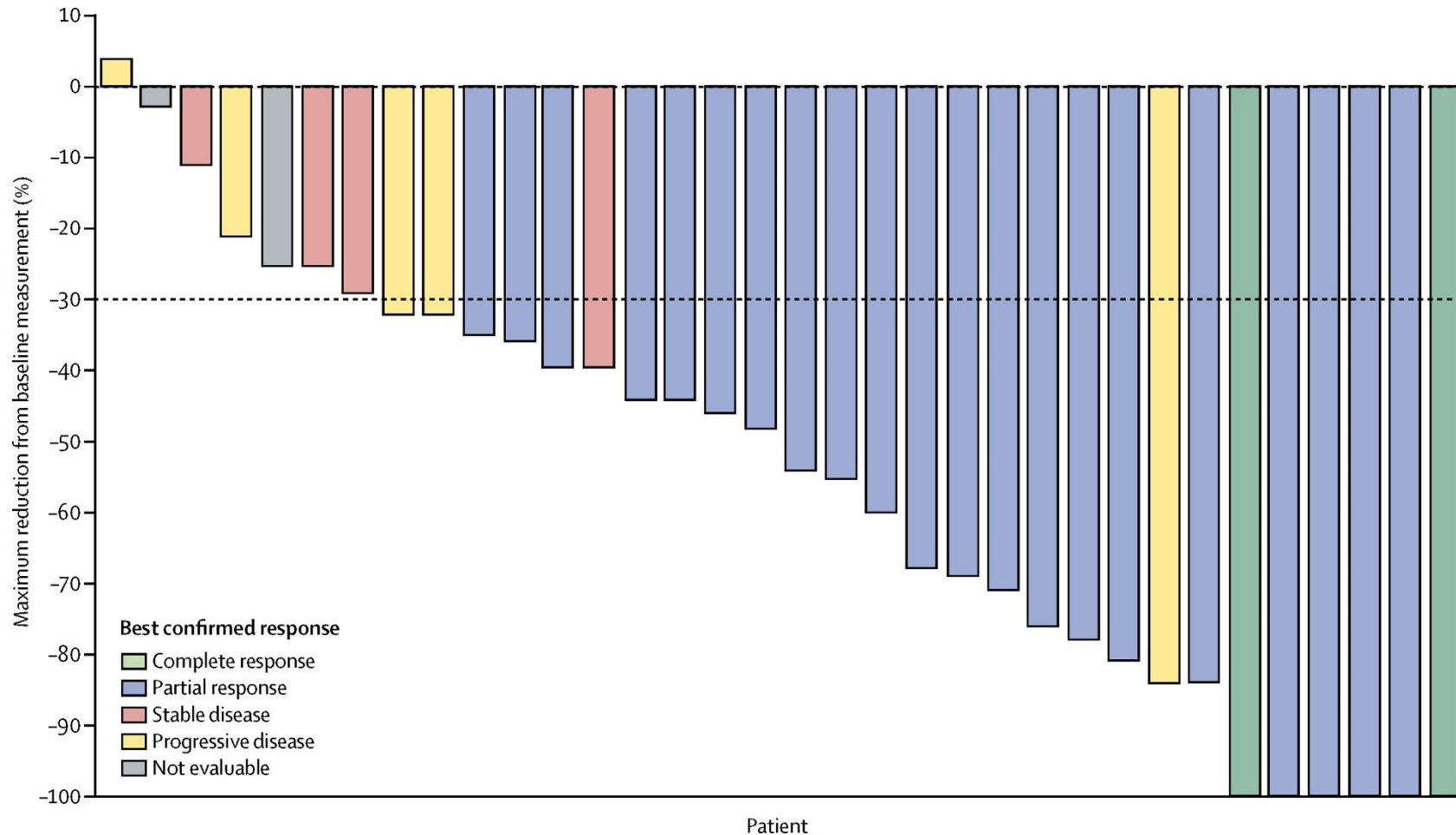
BRAF



*CRC is an exception due to frequent upstream activation of RAS by receptor tyrosine kinases that promotes BRAF dimerization. Class I BRAF mutant CRC are refractory to BRAF inhibitors for this reason.

Oncogene volume 37,
3183–3199 (2018)

BRAF V600E: dabrafenib + trametinib

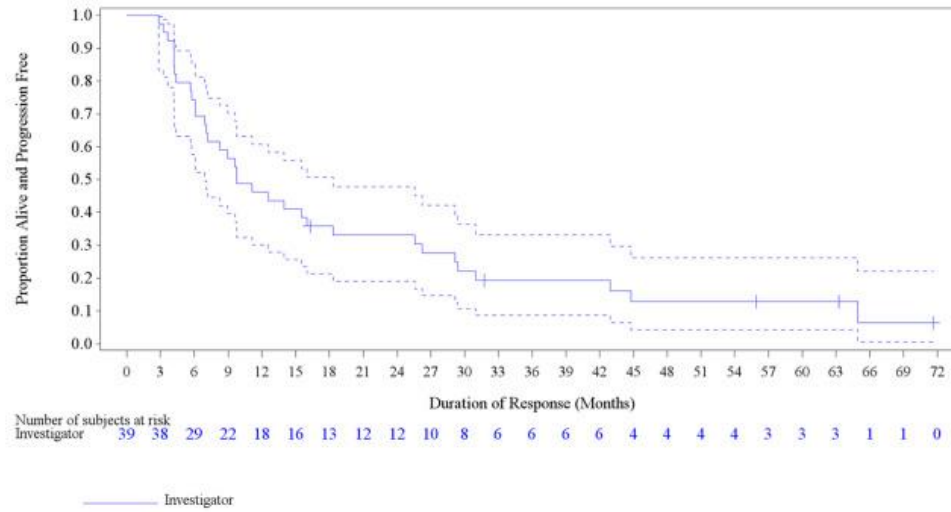


- ORR 64%
- PFS 10.9 m

The Lancet Oncology (2017), 1306-1316, 18(10)

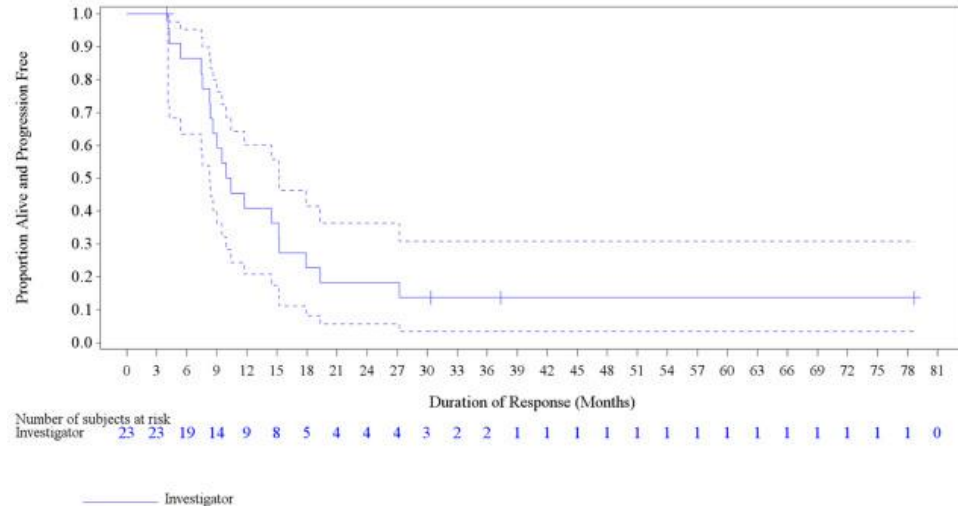
BRAF V600E: dabrafenib + trametinib, 5 jr FU

A



- ORR 68,4% (eerder behandeld) en 63,9% (onbehandeld)
- PFS 10,2 en 10.8 m

B

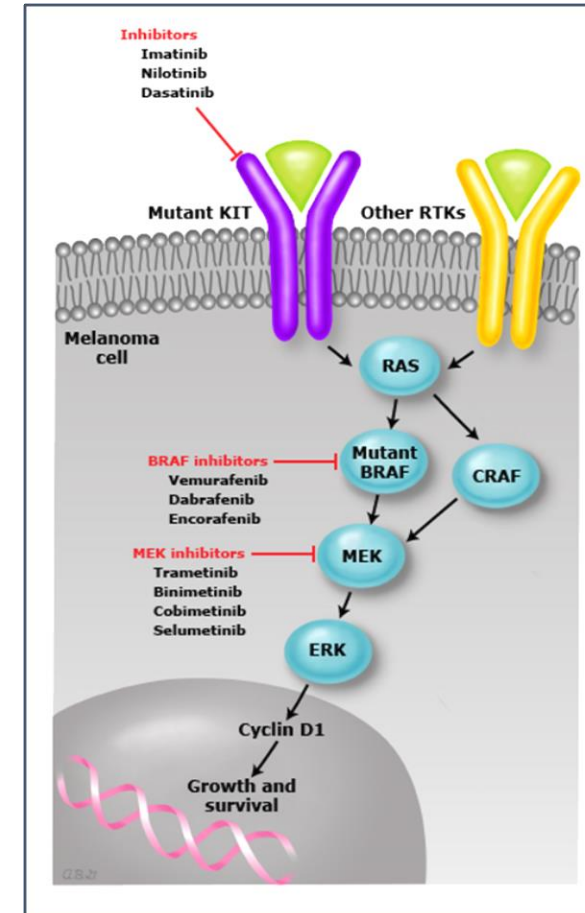


BRAF V600E, middelen in ontwikkeling

- Encorafenib + binemitinib: fase 2 studie lopend
- Nog enkele vroege fase studies met nieuwe middelen

BRAF non-V600E mutatie

- Over het algemeen wordt geen doelgerichte behandeling gegeven
- Voor klasse II zou een MEK-remmer kunnen
- DRUP studie zou een mogelijkheid kunnen zijn
- Expert opinion is nodig



BRAF

- Vragen

BRAF+ longkanker

- Behandeling in een van de centra zeldzame mutaties



Hartelijk dank voor uw aandacht!