

Selpercatinib – der erste zugelassene spezifische RET- Inhibitor im Einsatz

Dr. med. Damian Rieke

Med. Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie

Charité – Universitätsmedizin Berlin

Erklärung zu Interessenkonflikten

Hiermit erkläre ich, dass zu den Inhalten der Veranstaltung
Folgende Interessenkonflikte vorliegen:

Vortragshonorare von: Lilly

Informationen zu Lilly Produkten sind vollumfänglich mit der Lilly Deutschland GmbH abgestimmt. Alle anderen Inhalte dieser Präsentation geben die Meinung des Vortragenden wieder und sind nicht als Behandlungsempfehlung der Lilly Deutschland GmbH zu verstehen.

Thermo Fisher Scientific and its affiliates are not endorsing, recommending, or promoting any use or application of Thermo Fisher Scientific products presented by third parties during this seminar. Information and materials presented or provided by third parties are provided as-is and without warranty of any kind, including regarding intellectual property rights and reported results. Parties presenting images, text and material represent they have the rights to do so. Speaker was not provided an honorarium by Thermo Fisher Scientific for this presentation.

Überblick

Hintergrund

Studiendaten

Fallbeispiel

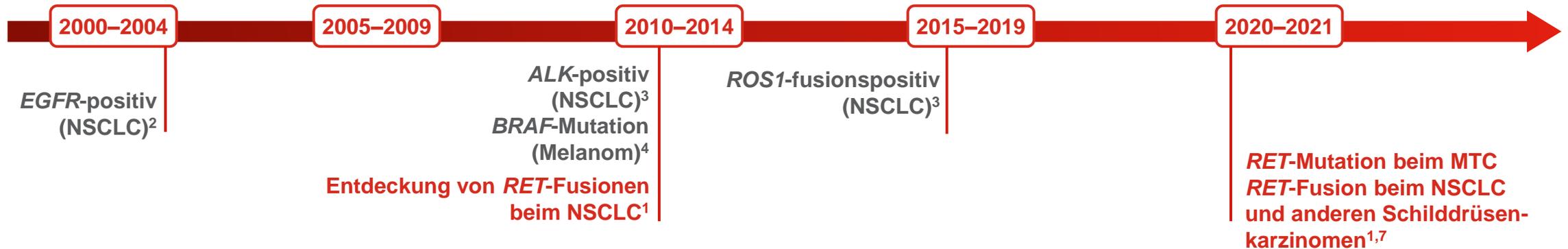
Überblick

Hintergrund

Studiendaten

Fallbeispiel

RET als neues therapeutisches Ziel bei Tumorerkrankungen¹



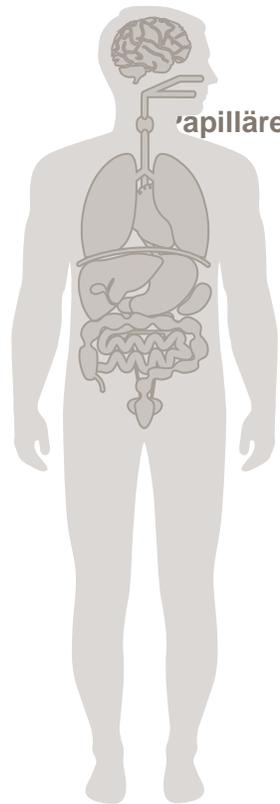
ALK: anaplastische Lymphomkinase; AML: akute myeloische Leukämie; BCR/ABL: Philadelphia-Chromosom; BRAF: *v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*; CML: chronische myeloische Leukämie; EGFR: Epidermaler-Wachstumsfaktor-Rezeptor; IDH: Isocitrat-Dehydrogenase; NSCLC: nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom; MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; NTRK: neurotrophe Tyrosin-Rezeptor-Kinase; RET: *rearranged during transfection*. ROS1: *reactive oxygen species 1*.

1. Drilon A et al. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151-167. 2. Twomey JD et al. *Drug Resist Updat*. 2017;30:48-62. 3. FDA approves crizotinib capsules. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-crizotinib-capsules>. Abgerufen am: 31. Januar 2020. 4. FDA 2011 Notifications [Pressemitteilung]. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/2011-notifications>. Abgerufen am: 11. März 2020. 5. FDA approves first targeted treatment for patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia who have a certain genetic mutation [Pressemitteilung]. Silver Spring, MD: FDA; 20. Juli 2018. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm614115.htm>. Abgerufen am: 31. Januar 2020. 6. FDA approves larotrectinib for solid tumours with *NTRK* gene fusions. <https://www.fda.gov/drugs/fda-approves-larotrectinib-solid-tumors-ntrk-gene-fusions>. Abgerufen am: 31. Januar 2020. 7. Fachinformation zu Selpercatinib. Eli Lilly Nederland. B.V. Februar 2021.

RET: ein Gen – viele Wege der onkogenen Aktivierung



RET-Fusionen liegen bei zahlreichen Tumortypen vor



Nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom (2 %)

apilläre und andere Schilddrüsenkarzinome (10–20 %)

Pankreaskarzinom (< 1 %)

Speicheldrüsenkrebs (< 1 %)

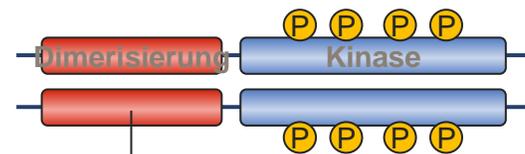
Spitz-Tumoren (< 1 %)

Kolorektalkarzinom (< 1 %)

Ovarialkarzinom (< 1 %)

Myeloproliferative Krankheiten (< 1 %)

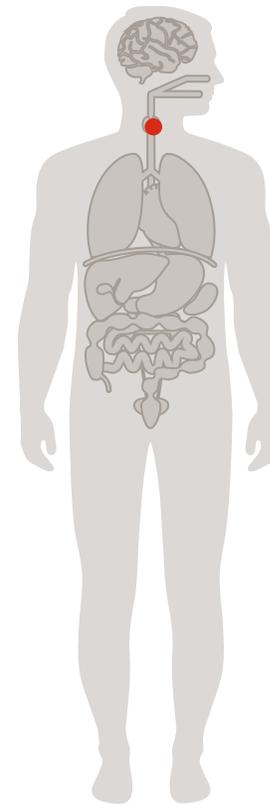
Viele weitere (< 1 %)



KIF5B (am häufigsten bei Lungenkrebs)

CCDC6 oder *NCOA4* (am häufigsten bei Schilddrüsenkrebs)

RET-aktivierende Mutationen finden sich beim medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC)

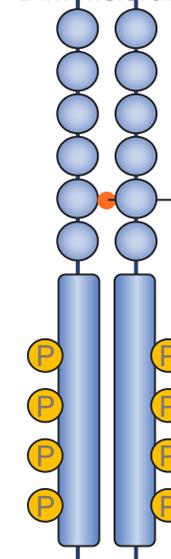


MTC

sporadisch (> 60 %)

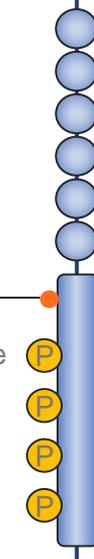
hereditär (> 90 %)

Aktivierung durch
ligandenunabhängige
Dimerisierung



Kovalente Disulfid-
brückenbindungen
in cysteinreicher
Region

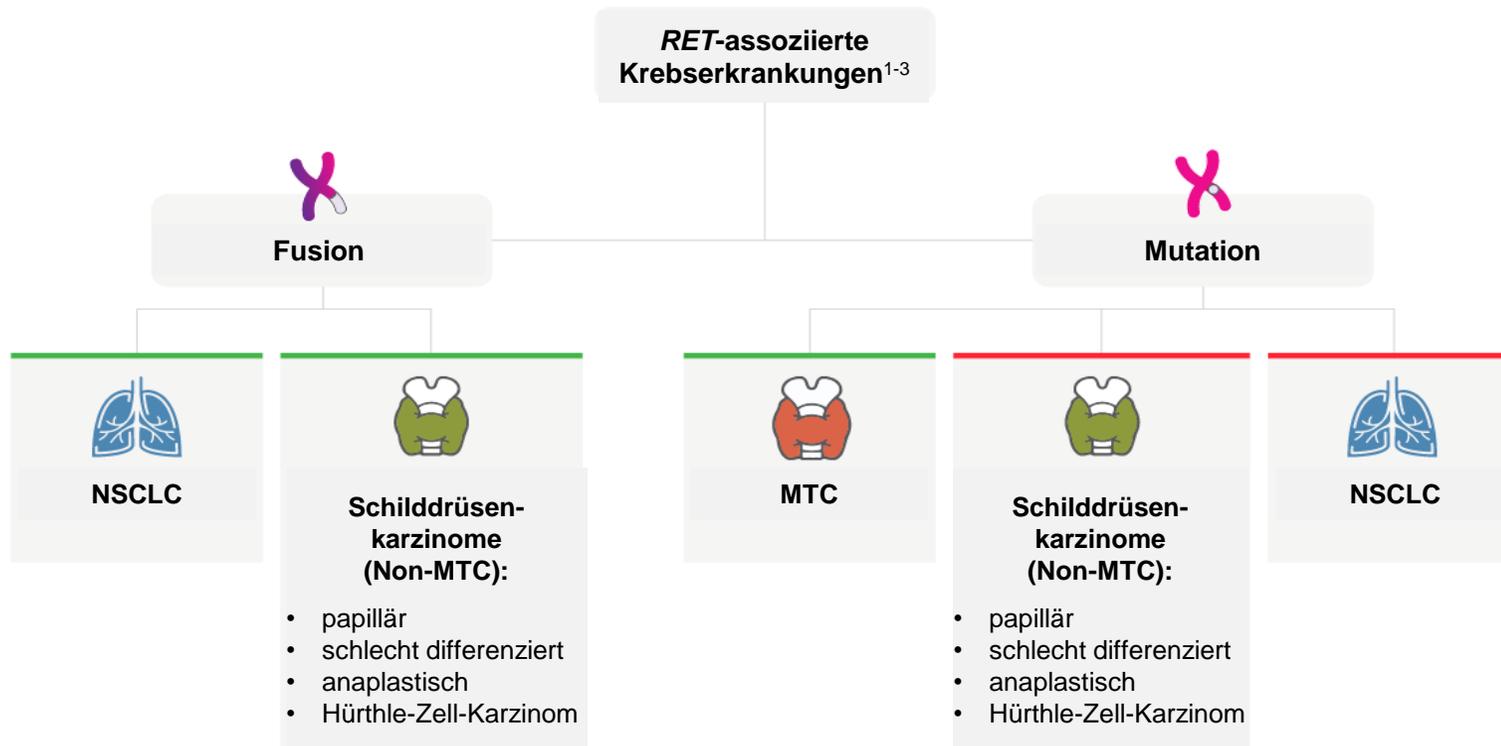
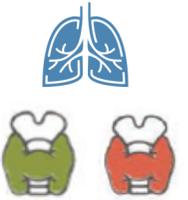
Direkte Kinase-
Aktivierung



Mutation der
Kinasedomäne

Häufige Mutation: *RET M918T*

Die Zielstruktur von Retsevmo ist RET, der Haupttreiber bestimmter RET-bedingter Tumoren^{1,2}



RET-Mutationen können auch bei anderen Tumoren vorliegen (z. B. beim NSCLC), sind dort aber kein therapeutisches Target.⁴⁻⁶

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen
- fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullärem Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen.

MTC: medulläres Schilddrüsenkarzinom; NSCLC: nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom; RET: *rearranged during transfection*.

1. Fachinformation zu Selpercatinib. Eli Lilly Nederland B.V. Februar 2021. 2. Drilon A et al. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(3):151-167. 3. Guerra A et al. *BMC Surg*. 2013;13(Suppl 2):S44. 4. Lee M-Y et al. *Cancer Res Treat*. 2017;49(4):906-914. 5. Prescott JD et al. *Cancer*. 2015;121(13):2137-2146. 6. Elisei R et al. *Genes (Basel)*. 2019;10(9):698.

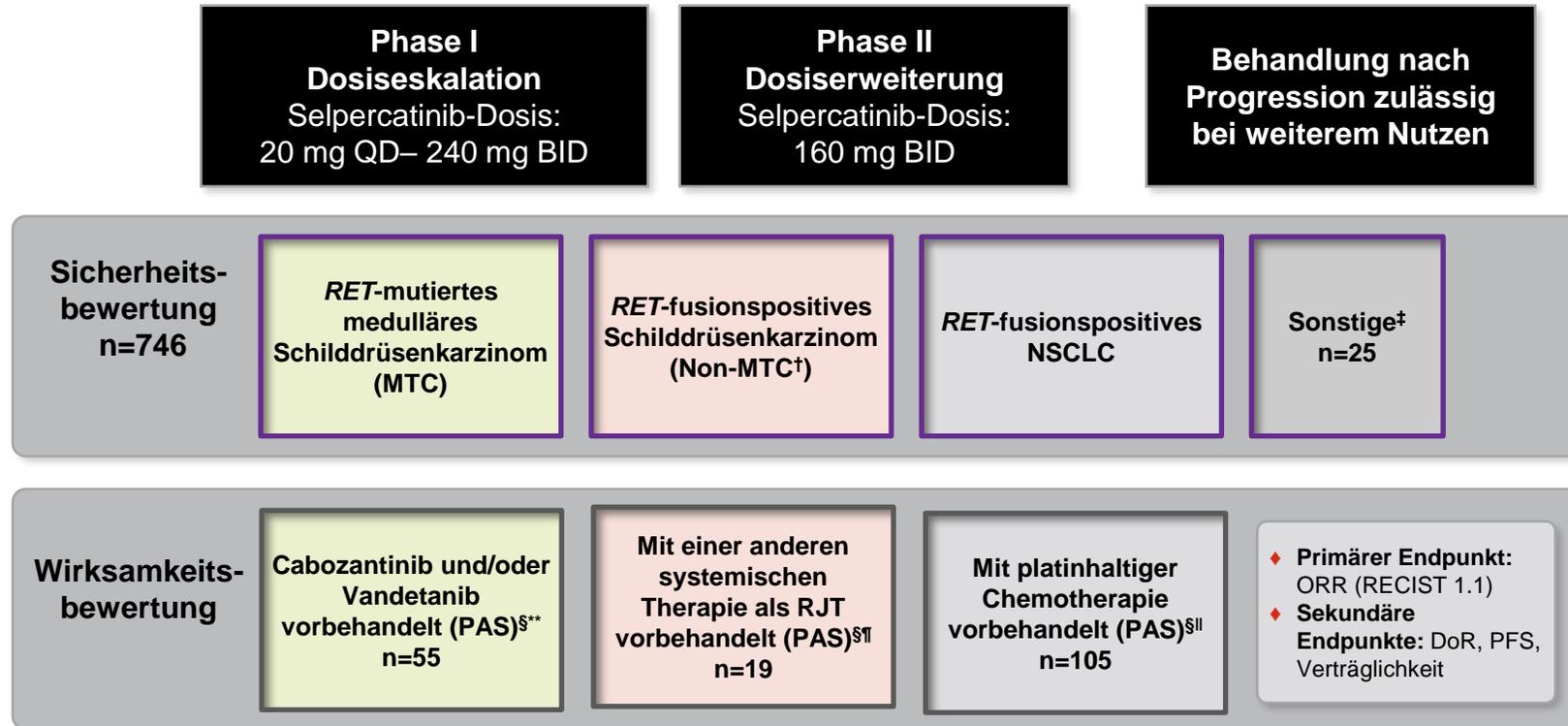
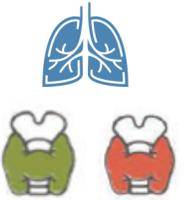
Überblick

Hintergrund

Studiendaten

Fallbeispiel

Retsevmo wurde in der LIBRETTO-001 bei Patienten mit *RET*-bedingten Tumoren geprüft¹⁻³



Die ORR war definiert als komplettes Ansprechen (CR) + partielles Ansprechen (PR) und wurde durch ein unabhängiges Prüfungskomitee (IRC) gemäß den Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST) v1.1.1 bewertet.

Patienten mit *RET*-mutiertem NSCLC und *RET*-mutiertem Schilddrüsenkrebs (non-MTC) wurden nicht in die Studie aufgenommen, da *RET* bei diesen Krebsarten nicht der Treiber des Tumorwachstums ist.^{1,5}

[†] Nicht-medulläre Schilddrüsenkarzinome (non-MTC) nach Histologie umfassten papilläre, schlecht differenzierte, anaplastische und Hurthle-Zellen.¹

[‡] Einschließlich anderer *RET*-bedingter Krebsarten oder *RET*-Veränderung unbekannt/negativ.⁶ Für diese Patientenpopulation liegt keine Zulassung vor.

[§] Anzahl der Patienten, die in die erste Wirksamkeitsanalyse eingeschlossen wurden. Die Wirksamkeit basierte auf Patienten, die mindestens 6 Monate Nachbeobachtungszeit hatten.

[¶] Patienten, die zuvor mit einer anderen systemischen Therapie als radioaktivem Jod (RJT) behandelt wurden. Die Zulassung umfasst Patienten, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen.¹

^{¶¶} Die Wirksamkeit wurde bei 105 erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem *RET*-fusionspositivem NSCLC untersucht, die zuvor mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden und in eine Kohorte von LIBRETTO-001 aufgenommen wurden.¹

^{**} Die Wirksamkeit von Retsevmo wurde bei 55 Patienten mit *RET*-mutiertem fortgeschrittenem MTC untersucht, die zuvor mit Cabozantinib, Vandetanib oder beidem behandelt worden waren und in eine Kohorte von LIBRETTO-001 aufgenommen wurden.¹

DoR=Ansprechdauer; MTC=medulläres Schilddrüsenkarzinom; ORR=objektive Ansprechrate; PAS=primäres Analysezeit; PFS=progressionsfreies Überleben; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; RET=rearranged during transfection

1. Fachinformation Retsevmo®, Stand Februar 2021 2. Wirth LJ, et al. N Engl J Med. 2020;383(9):825-835. 3. Drilon A, et al. N Engl J Med. 2020;383(9):813-824. 4. Drilon A, et al. N Engl J Med. 2020;383(9):813-824 [Supplement]. 5. Mulligan LM. Front Physiol. 2019;9:1873. 6. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al.

Efficacy of selpercatinib in *RET*-altered thyroid cancers. N Engl J Med. 2020;383:825-835 [Supplement].

ORR und maximale Veränderung der Tumorgröße beim *RET*-fusionspositiven NSCLC mit vorheriger platinhaltiger Chemotherapie (n = 105)

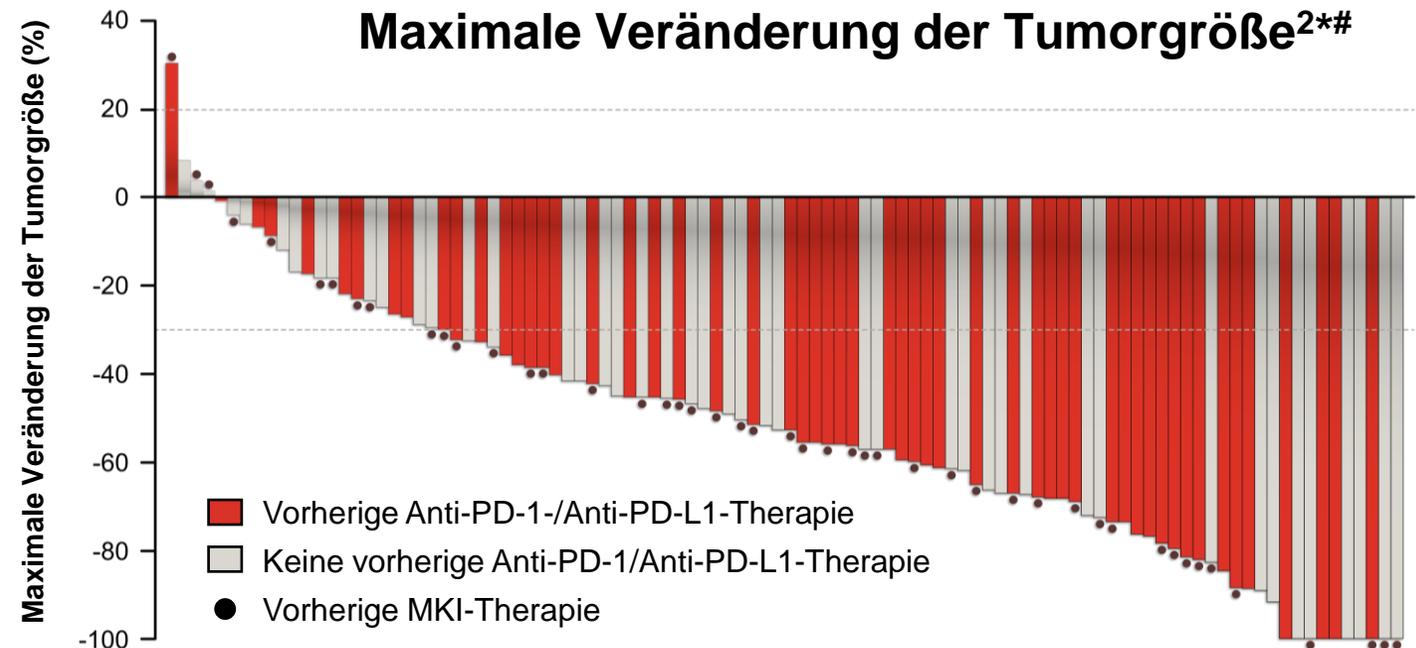


Vorbehandelt mit platinhaltiger Chemotherapie (n = 105)

Objektive Remissionsrate (ORR)^{1#}

ORR (95 %-KI)	64 % (54 %; 73 %)
CR, n (%)	2 (2)
PR, n (%)	65 (62)

- ◆ Ansprechen unabhängig von der Vorbehandlung (Anti-PD-1-/Anti-PD-L1-Therapie oder MKI) und unabhängig vom *RET*-Fusionspartner



*In der Darstellung fehlen 5 Patienten: Bei 2 lagen nur Nicht-Zielläsionen vor und bei 3 lagen keine Zielläsion-Beurteilungen nach Baseline vor.
 BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfkomitee; KI: Konfidenzintervall; CR: komplette Remission; NSCLC: nichtkleinzelliges Bronchialkarzinom; ORR: objektive Remissionsrate; PD-1: *programmed cell death 1*; PD-L1: *programmed cell death-ligand 1*; PR: partielle Remission; *RET*: *rearranged during transfection*; SD: Stable Disease.

1. Fachinformation zu Selpercatinib. Eli Lilly Nederland. B.V. Februar 2021.; 2. Drilon A, et al. *N Engl J Med.* 2020;383(9):813-824

#Daten aus der Phase I/II- Studie LIBRETTO-001

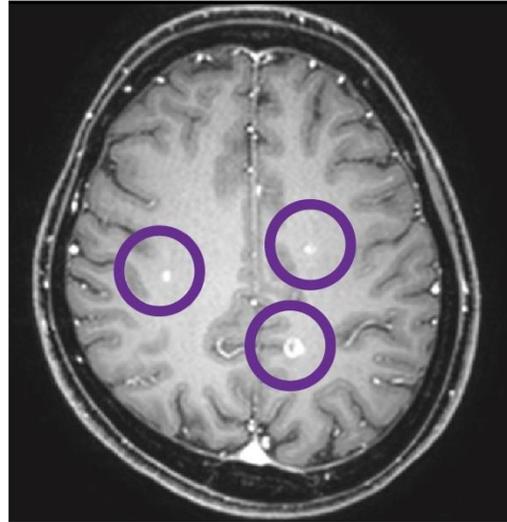
Intrakranielle ORR bei Patienten mit *RET*-fusionspositivem NSCLC nach Selpercatinib Behandlung



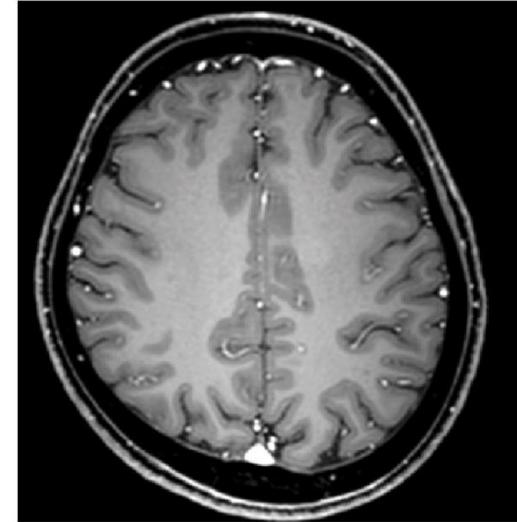
87%

(95% CI:66,4; 97,2; n=20/23)

ZNS ORR



Ausgangsbefund



Woche 8

**Die mediane DoR im ZNS betrug 9,36 Monate
(Bereich: 2,8–23,9+)¹**

* Patienten, die zuvor mit einer platinbasierten Chemotherapie behandelt wurden und bei denen bei Studienbeginn messbare ZNS-Läsionen gemäß IRC-Bewertung vorlagen. Von den 253 *RET*-Fusions-positiven NSCLC-Patienten (unabhängig vom Analyse-Set) hatten 96 eine ZNS-Metastase und 23 hatten messbare ZNS-Läsionen gemäß IRC-Bewertung. ¹ CI=Konfidenzintervall; ZNS=Zentralnervensystem; DoR=Dauer des Ansprechens; IRC=unabhängiges Prüfungskomitee; ORR=objektive Ansprechrate.Selpercatinib

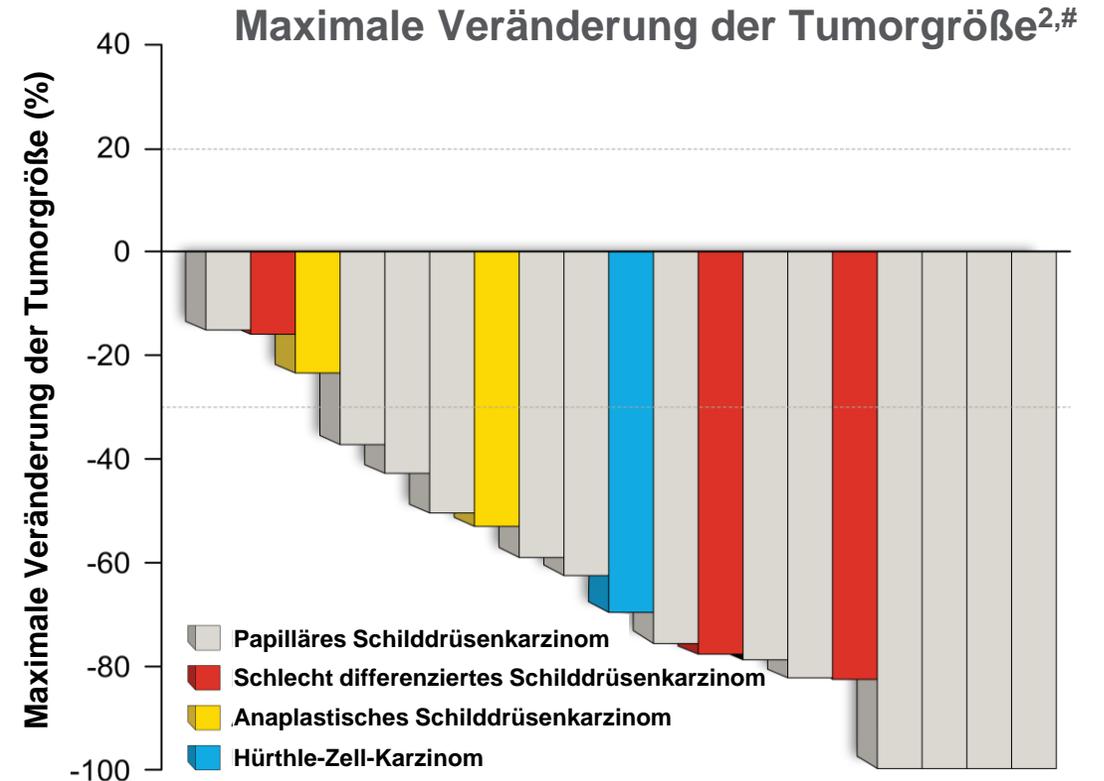
ORR und maximale Veränderung der Tumorgröße beim vorbehandelten *RET*-fusionspositiven Schilddrüsenkarzinom^{1,2}



Vorbehandeltes *RET*-fusionspositives Schilddrüsenkarzinom (n = 19)

Objektive Remissionsrate (ORR)^{1,#}

ORR (95 %-KI)	79 % (54 %; 94 %)
CR, n (%)	2 (11)
PR, n (%)	13 (68)



Basierend auf der Beurteilung durch das BIRC (Stand: 16. Dezember 2019).

BIRC: verblindetes unabhängiges Prüfungsausschuss; KI: Konfidenzintervall; CR: komplette Remission; ORR: objektive Remissionsrate; PR: partielle Remission; *RET*: rearranged during transfection; SD: Stable Disease.

1. Fachinformation zu Selpercatinib. Eli Lilly Nederland. B.V. Februar 2021.; 2. Wirth L, et al. N Engl J Med. 2020;383(9):825-835.

Daten aus der Phase I/II- Studie LIBRETTO-001

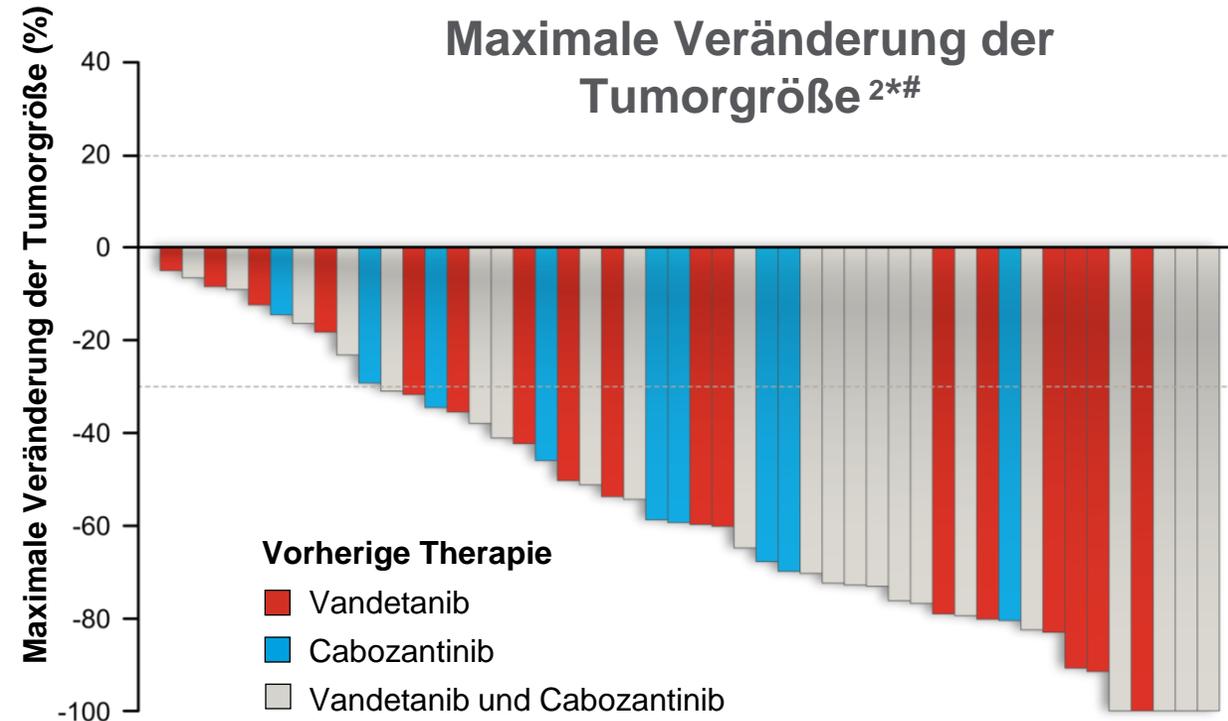
ORR und maximale Veränderung der Tumorgroße beim MTC mit *RET*-Mutation nach vorheriger Cabozantinib- und/oder Vandetanib-Therapie^{1,2}



Vorbehandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib (n = 55)

Objektive Remissionsrate (ORR)^{1#}

ORR (95 %-KI)	69 % (55 %; 81 %)
CR, n (%)	6 (11)
PR, n (%)	32 (58)



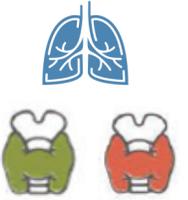
- Die ORR und die Veränderungen der Tumorgroße waren vergleichbar, unabhängig von der Vorbehandlung (Cabozantinib und/oder Vandetanib) und vom *RET*-Mutationsstatus.

*In der Darstellung fehlen 7 Patienten: Bei 5 lag bei Baseline keine messbare Erkrankung vor und 2 schieden vor der Bilddiagnostik nach Baseline aus.

KI: Konfidenzintervall; CR: komplette Remission; ORR: objektive Remissionsrate; PR: partielle Remission; *RET*: rearranged during transfection; SD: Stable Disease.

1. Fachinformation zu Selpercatinib. Eli Lilly Nederland. B.V. Februar 2021.; 2. Wirth L, et al. *N Engl J Med.* 2020;383(9):825-835. # Daten aus der Phase I/II- Studie LIBRETTO-001

Unerwünschte Ereignisse bei allen 746 Patienten unter Selpercatinib (Auftreten bei $\geq 15\%$ der Patienten)



	UE unabhängig von der Ursache	
	Alle Grade (%)	Grad 3-4 (%)
Diarrhö	39	3,5*
Mundtrockenheit	40,3	0
Hypertonie	37,4	19,4
Erhöhte AST	55	9
Fatigue	38,2	2,3*
Erhöhte ALT	49,5	10,6
Übelkeit	23,5	0,7*
Obstipation	27,1	0,5*
Kopfschmerz	24	1,5*
Kreatinin erhöht	39,1	1,2
Bauchschmerzen	25,5	1,9*
Ausschlag	28,7	0,7*
Erbrechen	16,2	0,9*
EKG QT-Intervall-Verlängerung	18,1	4,0
Ödeme	38,7	0,5*
Thrombozyten erniedrigt	34,5	3,0
Lymphozytenzahl erniedrigt	46,2	16,1
Magnesium erniedrigt	25,6	0,5
Hämorrhagie	16,6	2,4

Aufgrund von Rundung und einer möglichen Doppeltzählung von Patienten addieren sich die angegebenen Prozentwerte gegebenenfalls nicht auf die angegebenen Summen.

*Beinhaltet nur Nebenwirkungen mit dem Schweregrad 3.

#Zu den Nebenwirkungen, die zu einem dauerhaften Absetzen führten (2 oder mehr Patienten), gehörten erhöhte ALT-Werte (0,4 %), erhöhte AST-Werte (0,3 %), Überempfindlichkeit (0,4 %) und Thrombozytopenie (0,3 %).

ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; EKG: Elektrokardiogramm.

1. Fachinformation Retsevmo®, Stand Februar 2021.

Überblick

Hintergrund

Studiendaten

Fallbeispiel

NSCLC *1965

02/2019	ED Adeno-NSCLC IIIb, R1-Operation adjuvante Chemotherapie abgelehnt
07/2019	Pleurakarzinose Platin/Pemetrexed/Pembrolizumab
03/2020	Befundbesserung
06/2020	Lymphangiosis carcinomatosa
09/2020	Lebermetastase, V.a. ossäre Metastasierung Einschluss Selpercatinib EAP

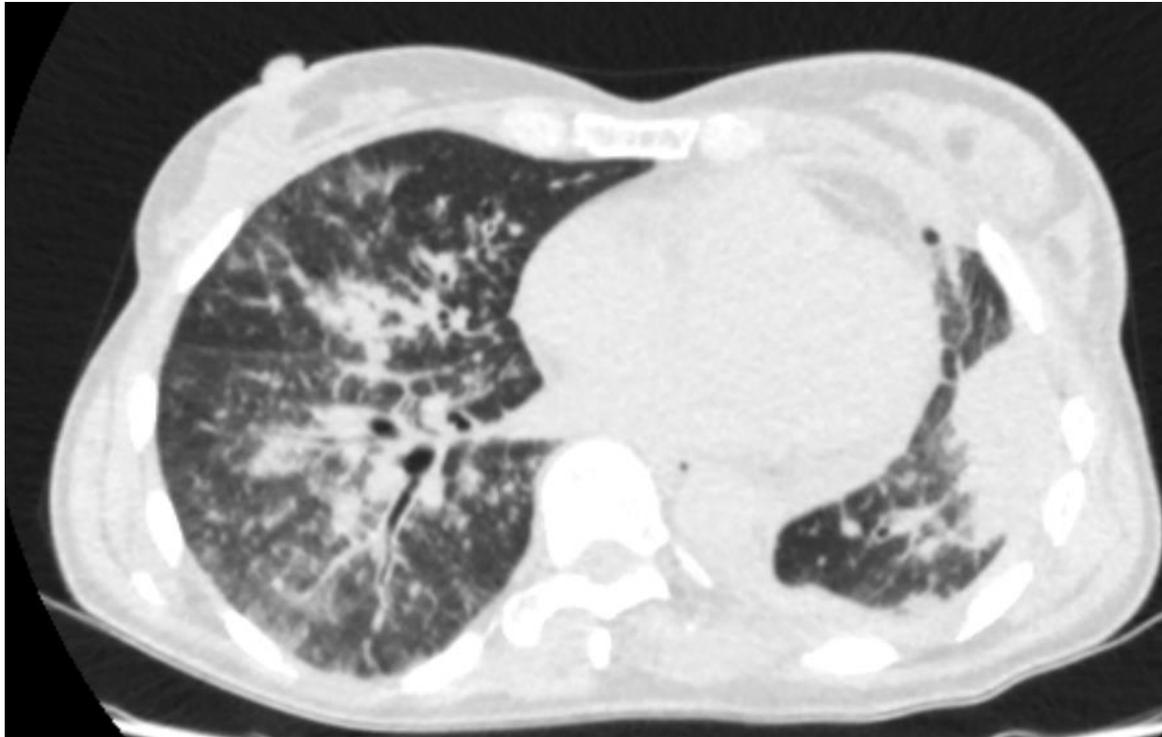
NSCLC *1965

Molekularpathologie:

EGFR, KRAS, ROS1/ALK, BRAF Wildtyp. PD-L1 > 50%.

Nachweis einer KIF5B-RET Fusion

NSCLC *1965



09/2020



03/2021

Zusammenfassung

RET ist ein neues therapeutisches Ziel bei Tumorerkrankung

Eine Testung ist zumindest sinnvoll:

RET-Fusion beim Lungenkarzinom und Schilddrüsenkarzinom

RET-Mutation beim medullären Schilddrüsenkarzinom

Retsevmo® 40 mg/80 mg Hartkapseln.

Zusammensetzung: arzneilich wirksamer Bestandteil: Jede Hartkapsel enthält 40 mg bzw. 80 mg Selpercatinib. Sonstige Bestandteile: Kapselinhalt: Mikrokristalline Cellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid. Kapselhülle 40 mg: Gelatine, Titandioxid (E171), Eisen(II,III)-oxid. Kapselhülle 80 mg: Gelatine, Titandioxid (E171), Brillantblau FCF (E133).

Anwendungsgebiete:

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC), die eine systemische Therapie nach Platin-basierter Chemotherapie und/oder einer Behandlung mit Immuntherapie benötigen.

- fortgeschrittenem RET-Fusions-positivem Schilddrüsenkarzinom, die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Sorafenib und/oder Lenvatinib benötigen.

Retsevmo als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem RET-mutierten medullären Schilddrüsenkarzinom (MTC), die eine systemische Therapie nach einer Behandlung mit Cabozantinib und/oder Vandetanib benötigen.

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Nebenwirkungen: sehr häufig: verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Schwindel, EKG QT-Intervall-Verlängerung, Hypertonie, Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Mundtrockenheit, Ausschlag, Fieber, Fatigue, Ödeme, ALT/AST erhöht, Thrombozyten erniedrigt, Lymphozytenzahl erniedrigt, Magnesium erniedrigt, Kreatinin erhöht, Hämorrhagie; häufig: Überempfindlichkeit. Warnhinweise: Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Verschreibungspflichtig. Pharm. Unternehmer: Eli Lilly Nederland B.V.; Papendorpseweg 83; 3528 BJ Utrecht; Niederlande. Ansprechpartner in Deutschland: Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Straße 2-4, 61352 Bad Homburg, Deutschland. Stand der Information: Februar 2021

ALIMTA 100 mg bzw. 500 mg Pulver zur Herstellung eines Konzentrates zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff: Pemetrexed. Zusammensetzung: Jede Durchstechflasche enthält 100 mg bzw. 500 mg Pemetrexed (als Pemetrexednatrium). Nach Auflösung enthält jede Durchstechflasche 25 mg/ml Pemetrexed. Sonstige Bestandteile: Mannitol, Salzsäure, Natriumhydroxid (enthält ca. 11 mg bzw. 54 mg Natrium). Anwendungsgebiete: Malignes Pleuramesotheliom: In Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von chemo-naïven Patienten mit inoperablem malignen Pleuramesotheliom. Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom: In Kombination mit Cisplatin zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. In Monotherapie für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist. In Monotherapie zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Stillen, gleichzeitige Gelbfieberimpfung. Nebenwirkungen: Sehr häufig: Infektion (mit und ohne Neutropenie), Pharyngitis, Neutropenie, Leukopenie, Hämoglobin Erniedrigung, Stomatitis, Anorexie, Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit, Rash, bzw. Hautrötung, Hautabschuppung, Erniedrigung der Kreatinin-Clearance, Erhöhung des Blut Kreatinin (nur in Kombination mit Cisplatin beobachtet), Fatigue. Häufig: Sepsis (in einigen Fällen tödlich), Febrile Neutropenie, Erniedrigung der Thrombozyten, Hypersensitivität, Dehydratation, Geschmacksstörung, periphere motorische Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, Schwindel, Konjunktivitis, trockenes Auge, verstärkter Tränenfluss, Keratokonjunktivitis sicca, Augenlid Ödeme, oberflächige Augenerkrankung, Herzversagen, Arrhythmie, Dyspepsie, Verstopfung, Bauchschmerzen, Erhöhung der Alaninaminotransferase, Erhöhung der Aspartataminotransferase, Hyperpigmentierung, Pruritus, multifforme Erythema, Alopezie, Urtikaria, Nierenversagen, verminderte glomeruläre Filtrationsrate, Pyrexie, Schmerzen, Ödeme, Brustschmerzen, Schleimhautentzündungen, Erhöhung der Gammaglutamyltransferase. Gelegentlich: Panzytopenie, Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall, intrakranielle Blutung, Angina, Myokardinfarkt, koronare Herzerkrankung, supraventrikuläre Arrhythmie, periphere Ischämie (führt manchmal zu Nekrosen an den Extremitäten), Lungenembolie, interstitielle Pneumonitis (mit respiratorischer Insuffizienz, in einigen Fällen tödlich), rektale Blutung, gastrointestinale Blutung, intestinale Perforation, Ösophagitis, Colitis (nur in Kombination mit Cisplatin beobachtet), Strahlen-Ösophagitis, Strahlenpneumonitis. Selten: Immunvermittelte hämolytische Anämie, anaphylaktischer Schock, Hepatitis, Erythem, „Radiation Recall“. Sehr selten: Dermohypodermatitis, Stevens-Johnson Syndrom (in einigen Fällen tödlich), toxische epidermale Nekrolyse (in einigen Fällen tödlich), bullöses Pemphigoid, erworbene Epidermolysis bullosa, Erythematöses Ödem, Pseudocellulitis, Dermatitis, Ekzem, Prurigo Unbekannte Häufigkeit: Nephrogener Diabetes insipidus, Nierentubulusnekrose. Warnhinweise: Vorbehandlung und Begleittherapie mit Folsäure und Vitamin B12 sowie Kortikosteroid notwendig, weitere Warnhinweise s. Fachinformation. Verschreibungspflichtig. Pharm. Unternehmer: Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Niederlande. Vertrieb: Lilly Deutschland GmbH, Werner-Reimers-Straße 2-4, 61352 Bad Homburg, Deutschland. Stand der Information: April 2020