

Highlights vom amerikanischen Krebskongress

Schilddrüsenkarzi

Viktoria Florentine Köhler

Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München

***Interdisziplinäres Schilddrüsenzentrum - Klinikum der Universität München
ISKUM***

Highlights vom amerikanischen Krebskongress (ASCO) 2023

Schilddrüsenkarzinom

Interessenkonflikt:

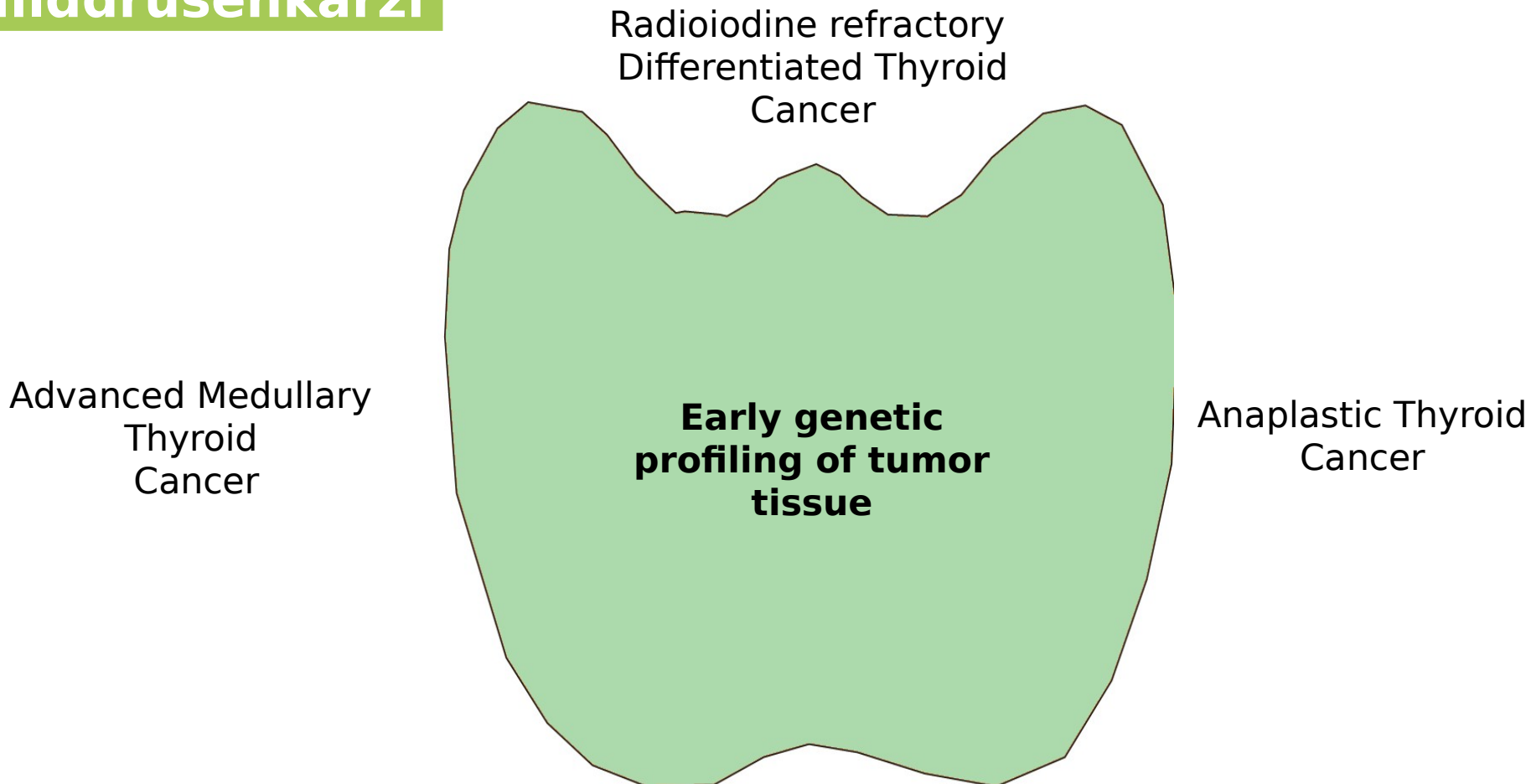
Honoraria for lectures and travel expenses from Novartis and Sanofi.

AGENDA

1. Larotrectinib bei *NTRK*-Genfusionen
2. Surufatinib plus Toripalimab beim Radioiod-refraktären DTC
3. RET-Inhibitor Resistenz: Erste Ergebnisse von RETgistry

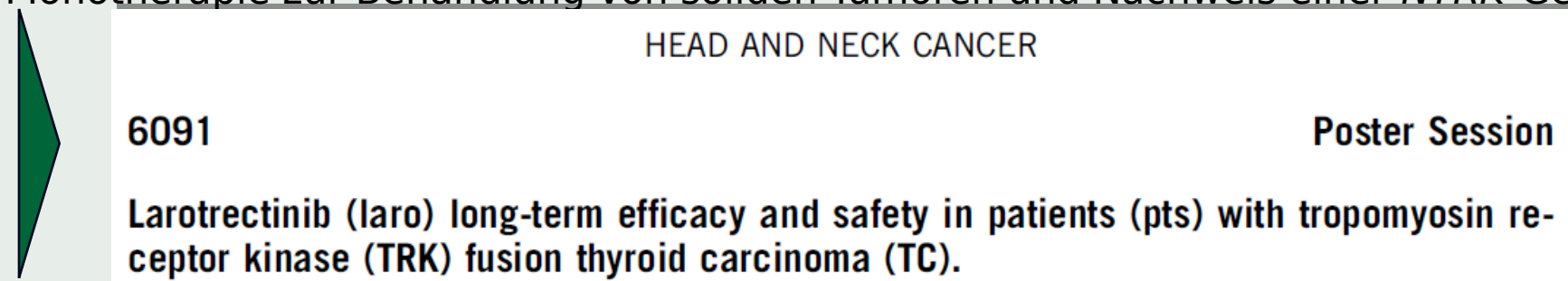
Highlights ASCO

Schilddrüsenkarzi



Fortgeschrittenes Radioiod-refraktäres differenziertes *NTRK*-Genfusionen als onkogene

- ▶ **TRK-Inhibitor Larotrectinib beim *NTRK*-Genfusions-positiven Schilddrüsenkarzinom**
 - Die Therapie von **fortgeschrittenen Radioiod-refraktären differenzierten Schilddrüsenkarzinomen** (DTCs) bleibt eine **therapeutische Herausforderung**.
 - ***NTRK*-Genfusionen** sind selten auftretende genetische Alterationen, die **tumorentitätsübergreifend** vorkommen.
 - Die TRK-Inhibitoren **Larotrectinib** und **Entrectinib** sind entitätsübergreifend in der EU als Monotherapie zur Behandlung von soliden Tumoren und Nachweis einer *NTRK*-Genfusion zugelassen.



HEAD AND NECK CANCER

6091 Poster Session

Larotrectinib (laro) long-term efficacy and safety in patients (pts) with tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion thyroid carcinoma (TC).

- **Langzeiteffektivitätsauswertung** bei 30 Patient*innen mit *NTRK1*- (n= 14) und *NTRK3* (n= 16)-Genfusionen.

Fortgeschrittenes Radioiod-refraktäres differenziertes Laro zeigt ein schnelles und langanhaltendes

	TRK inhibitor treatment
Number of patients	30
Median age (range)	61.5 (6-80)
Histology	
Differentiated thyroid cancer (DTC), no. of patients (%)	23 (77)
Anaplastic thyroid cancer (ATC), no. of patients (%)	7 (23)
Median time since initial cancer diagnosis (range)	5 (0-46)
No prior systemic therapy, no. of patients (%)	15 (50)
Prior radioiodine therapy, no. of patients (%)	23 (77)
Objective response rate (ORR), (95% confidence interval [95% CI])	63 (44-80)
Best response	
Complete response (CR), no. of patients (%)	3 (10)
Partial response (PR), no. of patients (%)	16 (53)
Stable disease (SD), no. of patients (%)	5 (17)
Progressive disease (PD), no. of patients (%)	4 (13)
Median time to response, in months	1.9
Median duration of response (DoR), in months (95% CI)	43.3 (21.6-not estimable [NE])
Median DFS, in months, (95% CI)	35.5 (23.4-NE)
Median OS, in months, (95% CI)	not reached (NR) (48.7-NE)

Efficacy DTC vs. ATC:

	TRK inhibitor treatment
ORR	
DTC (95% CI)	78 (56-93)
ATC (95% CI)	14 (0-58)
Median OS	
DTC (95% CI)	NR (48.7-NE)
ATC (95% CI)	8.8 (2.6-NE)

Fortgeschrittenes Radioiod-refraktäres differenziertes Surufatinib +

► Surufatinib + Toripalimab beim fortgeschrittenen differenzierten Schilddrüsenkarzinom



HEAD AND NECK CANCER

6089

Poster Session

A multicenter, single-arm phase 2 study of surufatinib plus toripalimab for patients with locally advanced or metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer.

- **Surufatinib** als small-molecule inhibitor von **VEGFR 1-3, FGFR1** und **CSF-1R**; **Toripalimab** als **Anti-PD-1 Antikörper**.
- Multicenter Phase-II-Studie beim **lokal fortgeschrittenen** oder **metastasierten Radioiod-refraktären DTC mit Krankheitsprogress** innerhalb der letzten 12 Monate und letzter Radioiodtherapie ≥ 6 Monate.

▪ **Primary Endpoint: Objective response rate**

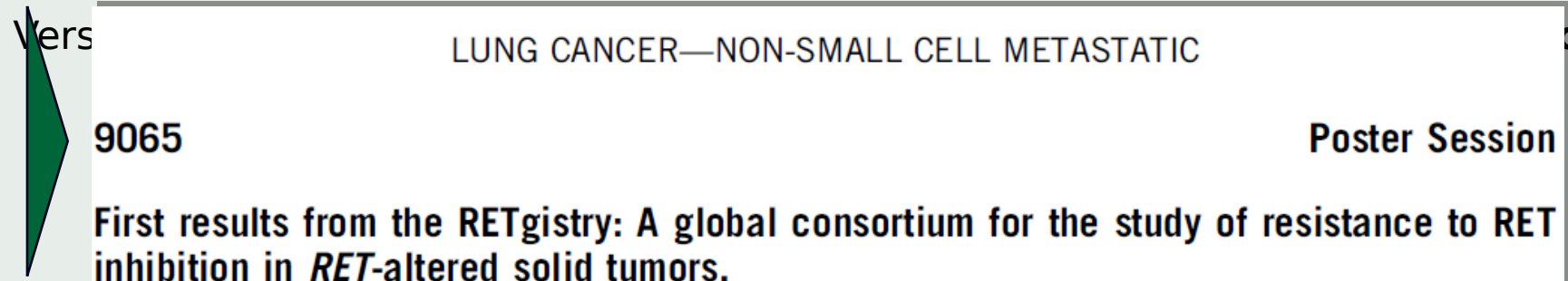
Fortgeschrittenes Radioiod-refraktäres differenziertes Surufatinib + Toripalimab zeigt eine vielversprechende Anti-

	Surufatinib + Toripalimab
Number of patients	15
Median age (range)	61 (37-74)
Histology	
▶ Papillary thyroid cancer (PTC), no. of patients (%)	12 (80)
Median duration for the combination treatment, in months	11.1
▶ Prior radioiodine therapy, no. of patients (%)	23 (77)
▶ Objective response rate (ORR)	33.3
Disease control rate (DCR)	93.3
Median duration of response (mDoR), in months	8.34
Median PFS, in months, (95% CI)	10.9 (4-NE)
▶ Median OS, in months	NR
▶ 12-months survival, no. of patients (%)	100
Treatment-emergent adverse events (TEAEs), no. of patients (%)	14 (93.3)
TEAE ≥ grade 3, no. of patients (%)	10 (66.7)

Fortgeschrittenes *RET*-Mutations/*RET*-Fusions-positives *RET*-Genfusionen als onkogene

► Charakterisierung der *RET*-Inhibitor-Resistenzmechanismen bei *RET*-positiven Schilddrüsenkarzinomen

- Bestehende Zulassung von **Selpercatinib** beim ***RET*-Mutations-positiven MTC** in der **Erstlinientherapie** sowie beim ***RET*-Fusions-positiven Schilddrüsenkarzinom** nach Therapie mit Sorafenib und/oder Lenvatinib.
 - Ein Antrag auf **Zulassung von Pralsetinib** wurde kürzlich vom pharmazeutischen Unternehmen **zurückgezogen**.

- Vers  **mechanismen:**

LUNG CANCER—NON-SMALL CELL METASTATIC

9065 Poster Session

First results from the RETgistry: A global consortium for the study of resistance to RET inhibition in *RET*-altered solid tumors.

- Analyse der Resistenzmechanismen** an 16 Zentren von Patient*innen mit *RET*-Alteration, ≥ 1 *RET*-Inhibitor-Therapie und PD, welche eine molekulargenetische Analyse des Tumorgewebes oder eine

Fortgeschrittenes *RET*-Mutations/*RET*-Fusions-positives Resistenzmechanismen als Einschränkung bei der *RET*-

- Analyse von 103 Gewebeproben von **88 Patient*innen mit PD** unter ***RET*-Inhibitor-Therapie** (Selpercatinib [n= 70], Pralsetinib [n= 14], Selpercatinib und Pralsetinib nacheinander [n= 4]):
 - 13 medulläre Schilddrüsenkarzinome (54% *RET* M918T, 46% andere *RET*-Mutation) sowie 2 papilläre und 1 anaplastisches Schilddrüsenkarzinom (alle mit *RET*-Fusion).

- Biopsien zur Charakterisierung **15 Monate nach Beginn**

	RET inhibitor treatment
On-Target-Resistenzmechanismen, no. of patients (%)	14 (14)
Off-Target-Resistenzmechanismen, no. of patients (%)	43 (42)

Median 15

Resistance mechanism to Selpercatinib and Pralsetinib

- RET solvent front mutation G810R/S/CV
- Other secondary mutations Y806C/N and V738A
- MET amplification
- Kras activation
- Mi-RNAs
- Cell surface trafficking
- Tumour microenvironment

Resistance mechanism to MKIs

- RET gatekeeper mutations V804M and V804L
- RET solvent front mutations G810A and G810R
- Other secondary mutations S904F and I788N
- EGFR, AXL, RAS, MDM2

- Die **Dauer der TKI-Therapie** oder das **PFS unterschieden sich nicht** je nach Vorliegen einer **On-Target- oder Off-Target-Resistenz**.

Fancelli S et al., Cancers, 2021
Cooper AJ et al., J Clin Oncol, 2023

Individualized Therapy Concept



- Close collaboration
- Endocrinology
 - Nuclear Medicine
 - Surgery
 - Oncology
 - Pathology
 - Lab Medicine
 - Radiation Oncology

Early
genetic
profiling of
tumor tissue

Interdisciplinary Thyroid Tumor Board

Multicenter Trials

Vielen für Ihre

Bei Interesse wenden Sie sich bitte an Viktoria Florentine Köhler

E-Mail: viktoria.koehler@med.uni-muenchen.de

Tel.: +49 89 4400-73107





BOS172738, a highly potent and selective RET inhibitor, for the treatment of *RET*-altered tumors including *RET*-fusion+ NSCLC and *RET*-mutant MTC: phase 1 study results

- n =67
- Favorable safety profile
- Most TEAEs grade \leq 2
- Most common TEAEs CPK increase (54%), dyspnoea (34%), facial edema (25%), aspartate aminotransferase elevation (25%), anemia (25%), neutropenia (22%), diarrhea (22%), fatigue (21%), constipation (20%)
- **ORR 33%** (NSCLC 33%, MTC 44% n=7/16 1 CR)
- Responders included patients with brain mets

Schoffski P *et al.*, ASCO, 2021



Next generation RET Inhibitors



2022 ASCO
ANNUAL MEETING

- **APS03118**: novel next generation RET inhibitor (NCT05653869)
- Potency against a range of RET fusions and mutations including solvent front mutations and gatekeeper mutations
- Intracranial activity shown in orthotopic cerebral metastases mouse model
- First-in-human phase 1 trial for patients with RET-driven solid tumors with activating RET alterations planned for 2022
- **LOXO-260**: next generation RET inhibitor
- Designed to have activity against solvent front and gatekeeper mutations
- LOXO-NGR-21001 (NCT05241834) global open-label first-in-human phase 1 trial of LOXO-260 in patients with RET fusion positive advanced solid cancers and RET mutant MTC who received a prior selective RET inhibitor
- **TPX-0046**: selective inhibitor of RET and SRC (NCT04161391)
- **TAS0953/HM06**: selective RET inhibitor (NCT04683250)

Subbiah V *et al.*, ASCO, 2022
Pennell NA *et al.*, ASCO, 2022
Kolakowski GR *et al.*, Cancer Res, 2021
Vodopivec DM & Hu MI, Ther Adv Med Oncol, 2022