

Medicamentos para GIST: Existentes y Nuevos

Diciembre del 2019

Los derechos de las imágenes usadas en esta presentación son de sus respectivos autores

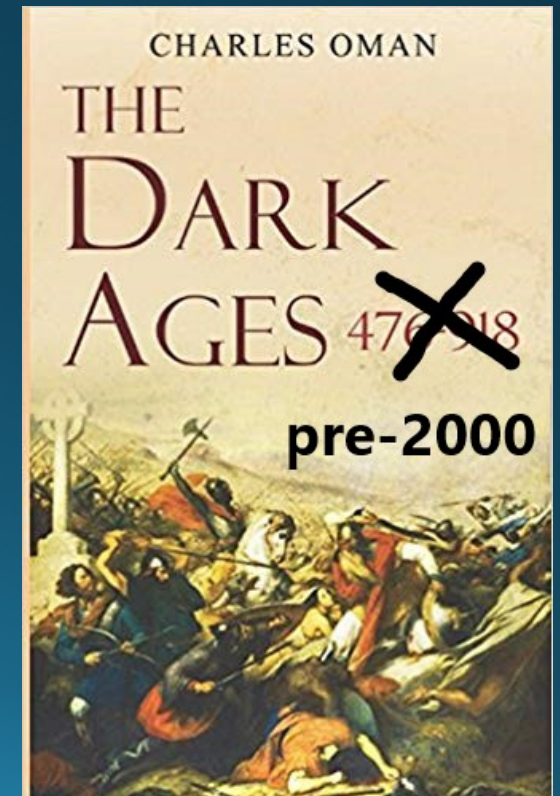
*Traducción: Piga Fernández - LRG, Alianza GIST, Fundación GIST Chile
Matías Medel - STORM - Chile*

Resumen de la presentación

- Historia : la era pre tratamiento
- Tratamientos “generales” aprobados (la primera generación)
- Tratamientos nuevos y emergentes (la siguiente generación)
- Impacto en el tratamiento de los GIST

Pero primero.... un poco de historia

- En la era anterior al desarrollo de la primera generación de tratamientos para GIST, el único tratamiento disponible para los pacientes era la quimioterapia tradicional, la que tenía una **alta tasa de fracaso**.
- Los pacientes con GIST eran frecuentemente mal diagnosticados como si tuvieran otros cánceres, tal como un **Leiomioma (LMS)** – Esta es una de las razones por la que en el Registro de Pacientes LRG existe un campo: "*misdiagnosed*" (mal diagnosticado)



Comienza la Primera Generación de Medicamentos para GIST alias "Las Series Originales"

- Estos medicamentos fueron desarrollados teniendo en mente **otras enfermedades**, y GIST "se aprovechó y se subió al carro"
- Eran mas específicamente dirigidos que la quimioterapia tradicional, pero solo en el nivel básico de mutación (por ejemplo KIT) y no en niveles de exón o mutaciones, (por ejemplo Exón 11, V600E)



Gleevec (Imatinib)

Fabricante:	Novartis
Indicación original Línea:	LMC y CML; Primera Línea
Dosis:	Tabletas de 100 mg o de 400 mg (400 mg es la dosis inicial común, los pacientes pueden escalar hasta 800 mg y mas), Dosis continua
Año de aprobación:	2001
Status:	Genérico (desde febrero del 2016)
Dirigido a:	Principalmente KIT, PDGFR, también vías descendentes RAS/MapK, PI3K, JAK/STAT
Efectos colaterales notificados:	Edema, hemorragia ocular, adelgazamiento de la piel, fatiga, diarrea, calambres musculares, anemia, deformación de huesos.



Sutent (Sunitinib)

Fabricante:	Pfizer
Indicación original/Línea	RCC y GIST; 2ª line
Dosis:	Tabletas de 12.5, 25 mg y de 50 mg (la dosis común varía de 12.5 a 50 mg), puede ser dosis continua o en ciclos (4 semanas con tratamiento /2 semanas sin tratamiento)
Año de aprobación:	2006
Status:	Nombre de marca, (no genérico)
Objetivo:	KIT, PDGFR, VEGFR
Efectos colaterales notificados :	Náusea, fatiga, problemas de la piel (incluyendo Síndrome de mano y pie), cambios en el color de la piel y pelo, hipertensión, toxicidad hepática y cardíaca (poco frecuente)



Stivarga (Regorafenib)

Fabricante:	Bayer
Indicación original /Línea:	Cáncer colorectal (metastásico) Carcinoma hepatocelular, GIST; 3ª línea
Dosis:	Tabletas de 40 mg, dosis máxima habitual: 160 mg (habitualmente en ciclos de 21 días con tratamiento y 7 días sin tratamiento)
Año de aprobación:	2013
Status:	Nombre de marca (no genérico)
Targets:	KIT, PDGFRA, VEGFR
Efectos colaterales notificados:	Síndrome de mano y pie, hipertensión, diarrea y toxicidad hepática (poco frecuente)



Estos tratamientos fueron exitosos, pero no ayudaron a **todos** los pacientes con GIST

- No estaban dirigidos a un exon específico o a una mutación específica, por lo tanto debido a que **algunos pacientes tenían mutaciones que no respondieron a los tratamientos**, no se vieron beneficiados.
- Lo que se necesitaba eran medicamentos específicamente dirigidos a nivel molecular, diseñados desde el inicio para los pacientes con GIST.

Presentamos... La **Siguiente Generación** de Tratamientos para GIST

- Estos nuevos tratamientos están dirigidos hacia mutaciones específicas.
- En todos los casos, los estudios originales fueron desarrollados con pacientes GIST.
- Mientras que el público objetivo es menor debido a la especificidad, la eficacia es mayor.
- Uno está actualmente aprobado, otros tres siguen en estudio y se espera sean aprobados pronto.
- LRG ha estado recientemente en contacto con todas las compañías que los fabrican.



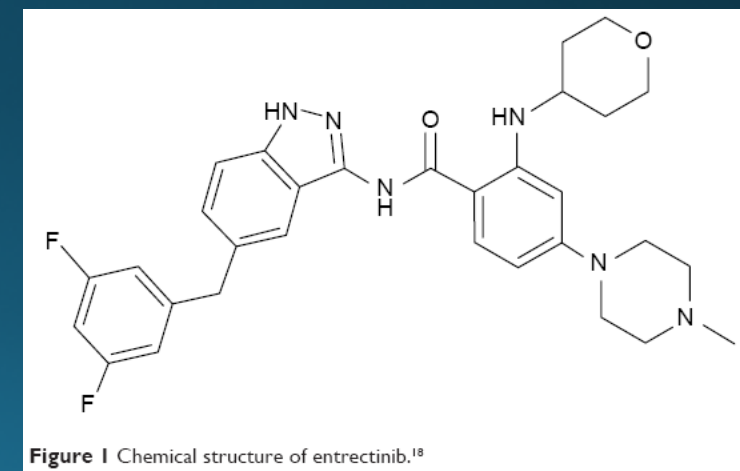
Vitrakvi (Larotrectinib)

Fabricante:	Bayer/LOXO (Eli Lilly)
Indicación original /Línea:	Varias, incluyendo GIST; pacientes con evidencia documentada de Fusión NTRK El tratamiento demostró gran eficacia y respuesta prolongada en el estudio: 3 pacientes GIST (de 55) en el estudio tuvieron un índice de respuesta del 100%
Dosis:	Tabletas de 25 o 100 mg , suspensión oral; 200 mg/día
Año de aprobación:	2018
Status:	Nombre de marca (no genérico)
Dirigido a:	Fusiones de NTRK (para GIST la más relevante es NTRK ₃ /ETV6)
Efectos colaterales notificados:	Generalmente bien tolerado, fatiga, náusea, mareo y anemia.



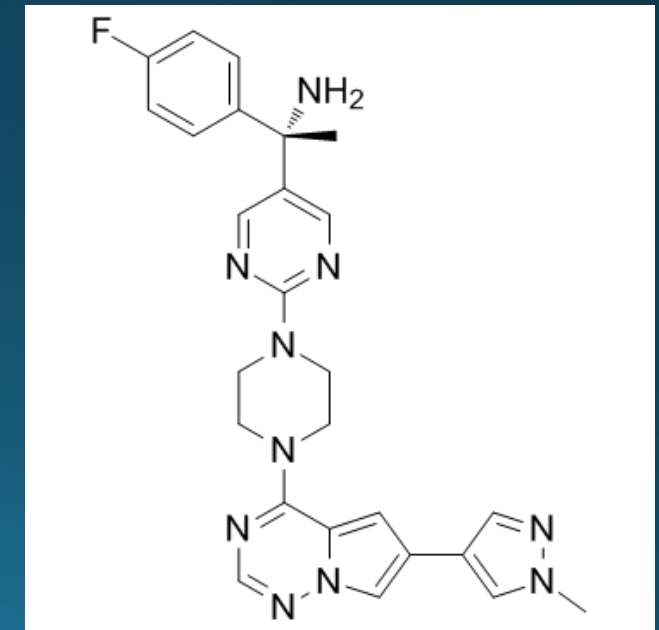
Entrectinib

Fabricante:	Ignyta/Genentech/Roche
Indicación original / Línea:	Varios, incluyendo GIST; pacientes con Fusión NTRK documentada
Dosis:	600 mg/diarios
Año de aprobación:	15 de agosto del 2019
Status:	Actualmente en estudio
Dirigido a:	Fusiones de NTRK (para GIST la más relevante es NTRK3/ETV6), reordenamiento de ALK
Efectos colaterales notificados:	Generalmente bien tolerado: fatiga, mareo, aumento de peso, náusea, constipación y diarrea.



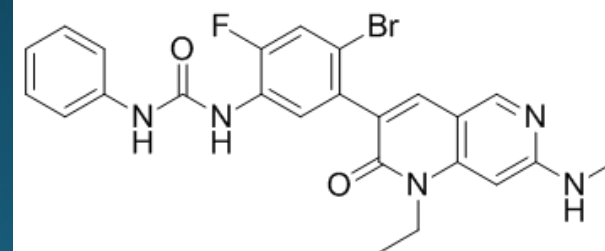
Avapritinib (BLU-285)

Fabricante:	Blueprint Medicines
Indicación original/ Línea:	Mastocitosis y GIST; 1ª línea para PDGFRA Exon 18 D842V, otras líneas pendientes de aprobación según eficacia y seguridad (4ª línea, y potencialmente 2ª y 3ª líneas)
Dosis:	En estudio se probaron niveles desde 30 a 600 mg diarios
Año de aprobación:	N/A (se espera que a fines del 2019 o principio del 2020)
Status:	Actualmente en estudio (167 pacientes KIT, 56 pacientes D842V)
Dirigido a:	PDGFRA mutación D842V (1ª línea), GIST KIT y PDGFRA mutados (líneas posteriores)
Efectos colaterales notificados:	Náusea, fatiga, anemia, edema, diarrea. Se ha destacado la pérdida de memoria, aparentemente relacionada a la dosis y reversible.



Ripretinib (DCC-2618)

Fsbricante:	Deciphera
Indicación original / Línea:	Mastocitosis, gliomas, tumores sólidos, GIST. Actualmente en estudio para 2 ^a , 3 ^a y 4 ^a líneas para GIST
Dosis:	150 mg diarios
Año de aprobación:	N/A (se espera sea en 2020)
Status:	Actualmente en estudio: 2 ^a línea (INTRIGUE – n=38), 3 ^a línea (n=29), 4 ^a línea (INVICTUS – n=111)
Dirigido a:	KIT Exon 9, 11, 13, 17, PDGFRA Exon 14, 18 (incluyendo D842V)
Efectos colaterales notificados:	Alopecia, dolor muscular, fatiga, síndrome de mano y pie.

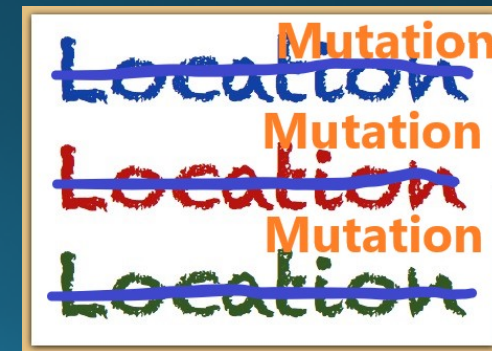


¿Qué significa esto para los pacientes GIST?

"Es un momento interesante para ser un paciente GIST"

Sebastian Bauer, CTOS 2018

- Un número de tratamientos promisorios están en el horizonte. Es muy probable que pasemos de 4 tratamientos aprobados hoy, a 7 tratamientos aprobados a fin de año.
- Todos estos nuevos tratamientos son mas específicamente mas dirigidos que aquellos de las generaciones previas.
- Ahora más que nunca, el **ESTUDIO MUTACIONAL ES ESCENCIAL.**



¿Preguntas?

pknox@liferaftgroup.org

