

Medicamentos para GIST : Actuales y Emergentes

Febrero 25, 2020

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

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

Resumen de la presentación

- Historia: la era del pre tratamiento
- Tratamientos “generales” actualmente aprobados (la primera ola)
- Tratamientos nuevos y emergentes (la siguiente ola)
- Impacto en los pacientes con GIST y en sus tratamientos

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 la razón por la que en el Registro de pacientes GIST de LRG existe un campo: “misdiagnosed” (mal diagnosticado).

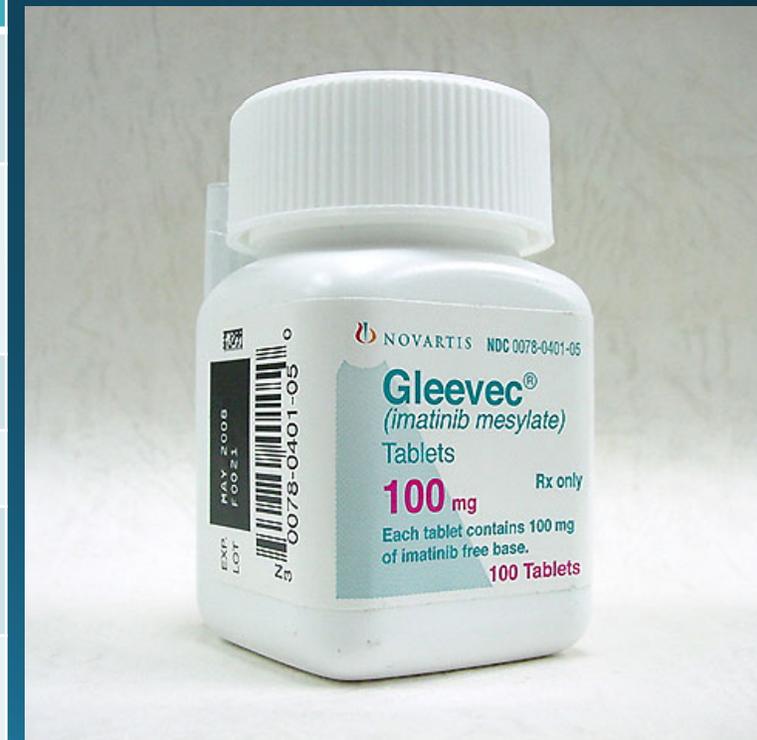
Entremos... La Primera Ola de Medicamentos para GIST

- Estos medicamentos fueron desarrollados teniendo en mente *otras enfermedades*, y el GIST no era el objetivo principal– llegó a “unirse al paseo”.
- Eran más 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 (Exon 11, V600E) – todos fueron inicialmente aprobados “para GIST” en líneas específicas (primera, segunda o posterior).



Glivec (Imatinib)

Fabricante:	Novartis
Indicación original Línea:	LMC (Leucemia Mieloide Crónica) y GIST; Primera Línea
Dosis:	Tabletas de 100 o 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 – LMC (Feb 2016), GIST - patente expira en 2020
Dirigido a:	KIT, PDGFRA
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:	Carcinoma Renal (RCC) y GIST; 2ª línea
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)
Objetivos:	KIT, PDGFRA, 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 /Linea:	Cáncer colorectal (metastásico), Carcinoma hepatocelular, GIST Tercera 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)
Objetivo:	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 o nivel de mutación específica de un gen, por lo tanto, *algunos pacientes no se beneficiaron por tener mutaciones que no respondían.*
- Lo que se necesitaba eran *terapias dirigidas mas específicas* diseñadas para los pacientes con GIST desde el inicio.

Presentando...La **Siguiente Ola** de medicamentos para GIST

- Estos medicamentos están dirigidos a mutaciones específicas.
- En todos los casos, los estudios originales se desarrollaron con pacientes con GIST.
- Aunque el público objetivo es menor debido a la especificidad, la eficacia es mayor.
- Todos estos medicamentos, (excepto uno que está aún en estudio) están actualmente aprobados.
- Estos tratamientos **requieren** de un estudio mutacional previo a la prescripción o al ingreso en un estudio clínico, porque están diseñados y aprobados para mutaciones específicas.



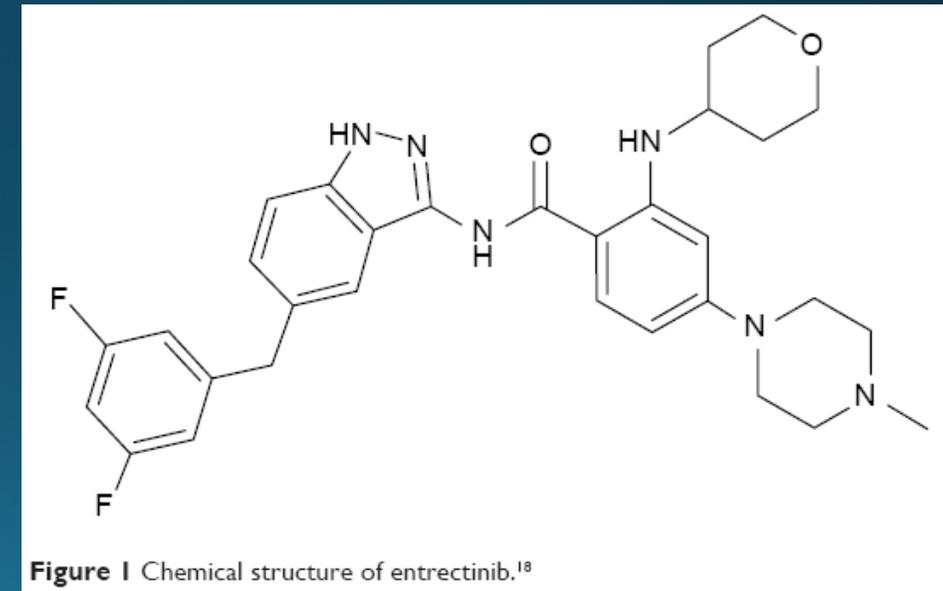
Vitrakvi (Larotrectinib)

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 apobación:	2018
Status:	Nombre de marca (no genérico)
Objetivos:	Varias fusions acompañantes de NTRK (para GIST la más relevante es NTRK3/ETV6)
Efectos colaterales notificados:	Generalmente bien tolerado, fatiga, nausea, mareo y anemia



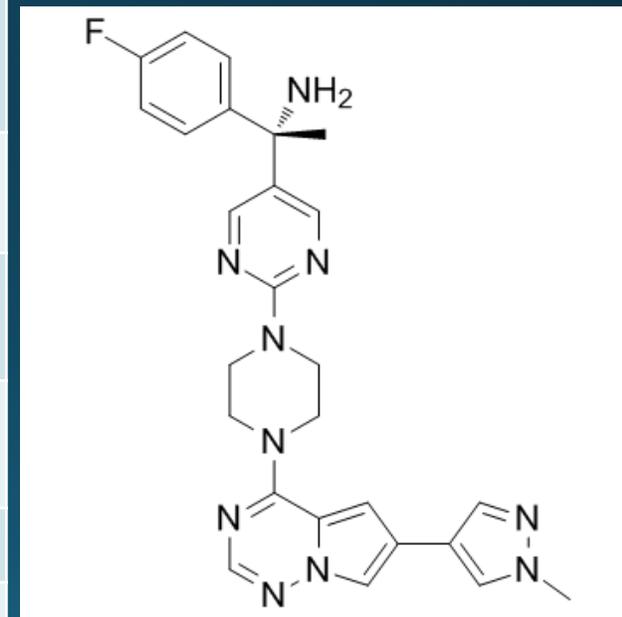
Rozlytrek(Entrectinib)

Fabricante:	Ignyta/Genentech/Roche
Indicación original / Línea:	Varios, incluyendo GIST; pacientes con Fusión NTRK documentada
Dosis:	600 mg/diarios
Año de aprobación:	2019
Status:	Nombre de marca (no genérico)
Objetivos:	Varias Fusiones acompañantes de NTRK (para GIST la más relevante es NTRK ₃ /ETV6), reordenamiento de ALK
Efectos laterales notificados:	Generalmente bien tolerado. Fatiga, mareo, aumento de peso, nausea, constipación y diarrea



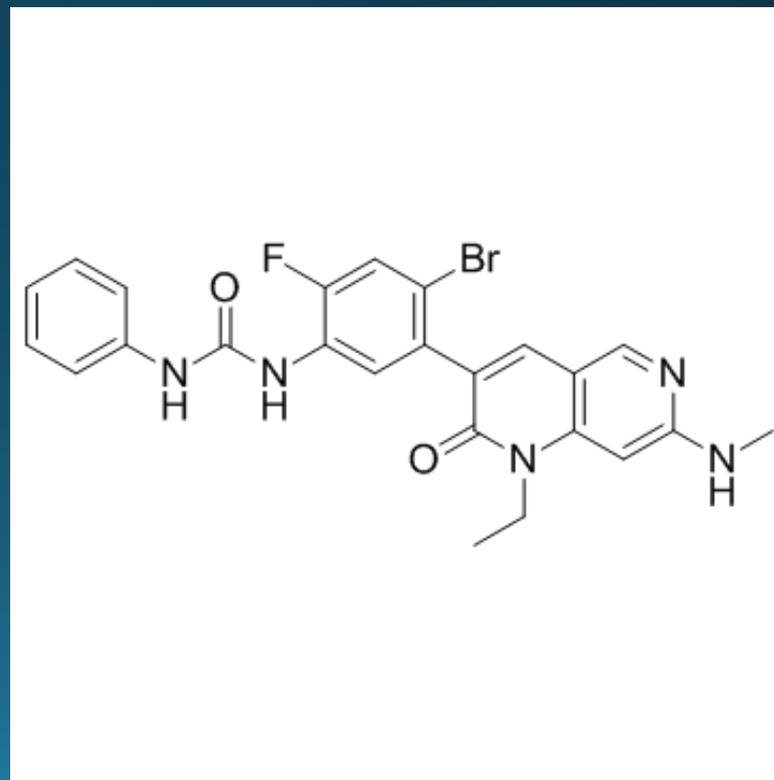
Ayvakit (Avapritinib/BLU-285)

Fabricante:	Blueprint Medicines
Indicación original / Línea:	Mastocitosis y GIST; PDGFRA metastásico (incluyendo Exon 18 D842V), otras líneas pendientes de aprobación (4a línea, y potencialmente 2a y 3a líneas)
Dosis:	300 mg diarios (por lo menos 1 hora antes y 2 horas después de ingerir alimentos)
Año de aprobación:	2020 (para pacientes con PDGFRA metastásico incluyendo D842V), otros estudios aún en curso.
Status:	Aprobado para PDGFRA incluyendo D842V (pacientes metastásicos), otros estudios aún en curso.
Objetivo:	PDGFRA/D842V (pacientes metastásicos), KIT (líneas posteriores)
Efectos colaterales notificados:	Náusea, fatiga, anemia, edema, diarrea. Se ha destacado la pérdida de memoria, aparentemente relacionada a la dosis y no es claro si es reversible. Hemorragia intracraneal ocurrió en un número pequeño de pacientes en el estudio.



Ripretinib (DCC-2618)

Fabricante:	Deciphera
Original Indication/Line:	Mastocitosis, gliomas, tumores sólidos, GIST. Actualmente en estudio para 2a,3a y 4a líneas para GIST
Dosis:	150 mg diarios
Año de aprobación:	N/A (se espera que en 2020)
Status:	Actualmente en estudio (desde Noviembre del 2019) 2ª línea (INTRIGUE – n=38), 3ª línea (n=29), 4ª línea (INVICTUS – n=111)
Objetivos:	Mutaciones KIT y PDGFR α en exones 9, 11, 13, 14, 17, y 18, incluyendo la mutación D842V
Efectos colaterales notificados	Alopecia, dolor muscular, fatiga, syndrome de mano y pie.

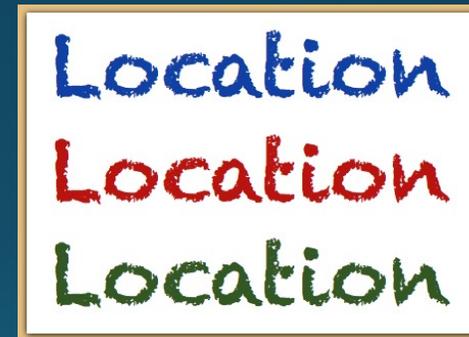


¿Qué significa esto para los pacientes con GIST?

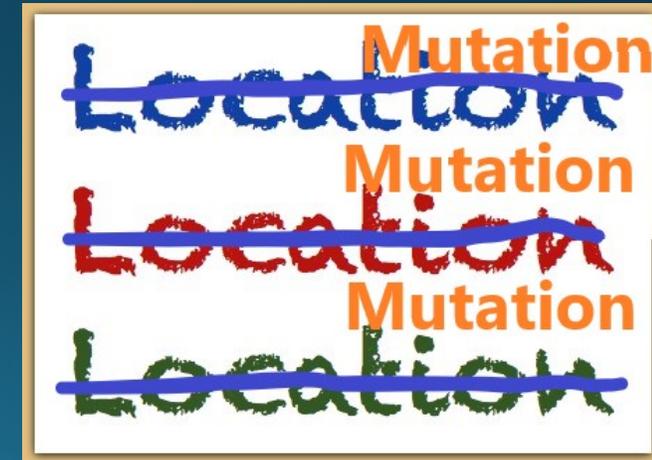
"Es una era interesante para ser un paciente con GIST"

Sebastian Bauer, CTOS 2018

- Hay más alternativas de tratamiento disponibles que hace un par de años atrás. Es posible que pasemos de 6 medicamentos aprobados hoy, a 7 a fines del 2020.
- Todos tienen objetivos más específicos que los de la generación previa – algunos incluso para sub tipos muy raros.
- Ahora más que nunca **LOS ESTUDIOS MUTACIONALES SON ESCENCIALES!**



Location
Location
Location



~~Location~~ Mutation
~~Location~~ Mutation
~~Location~~ Mutation



¿Preguntas?

pknox@liferaftgroup.org