

Солидные опухоли с перестройками генов *NTRK1/2/3*

Жуков Н.В., Папуша Л.И., Качанов Д.Ю.
ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Зачем это нужно?

- Ежегодно в РФ заболевает около 4.000 детей* в возрасте до 18 лет. Стандартная терапия позволяет излечить подавляющее большинство (~80%) из них, однако у некоторых она оказывается неэффективна
- Возможные подходы после исчерпания стандартной терапии
 - Клинические исследования
 - Эмпирическое противоопухолевое лечение
 - Симптоматическое лечение
- Каждый год в РФ от ЗНО погибает около 900 детей**, которым мы не можем помочь имеющейся на настоящий момент стандартной терапией

За 2019 год

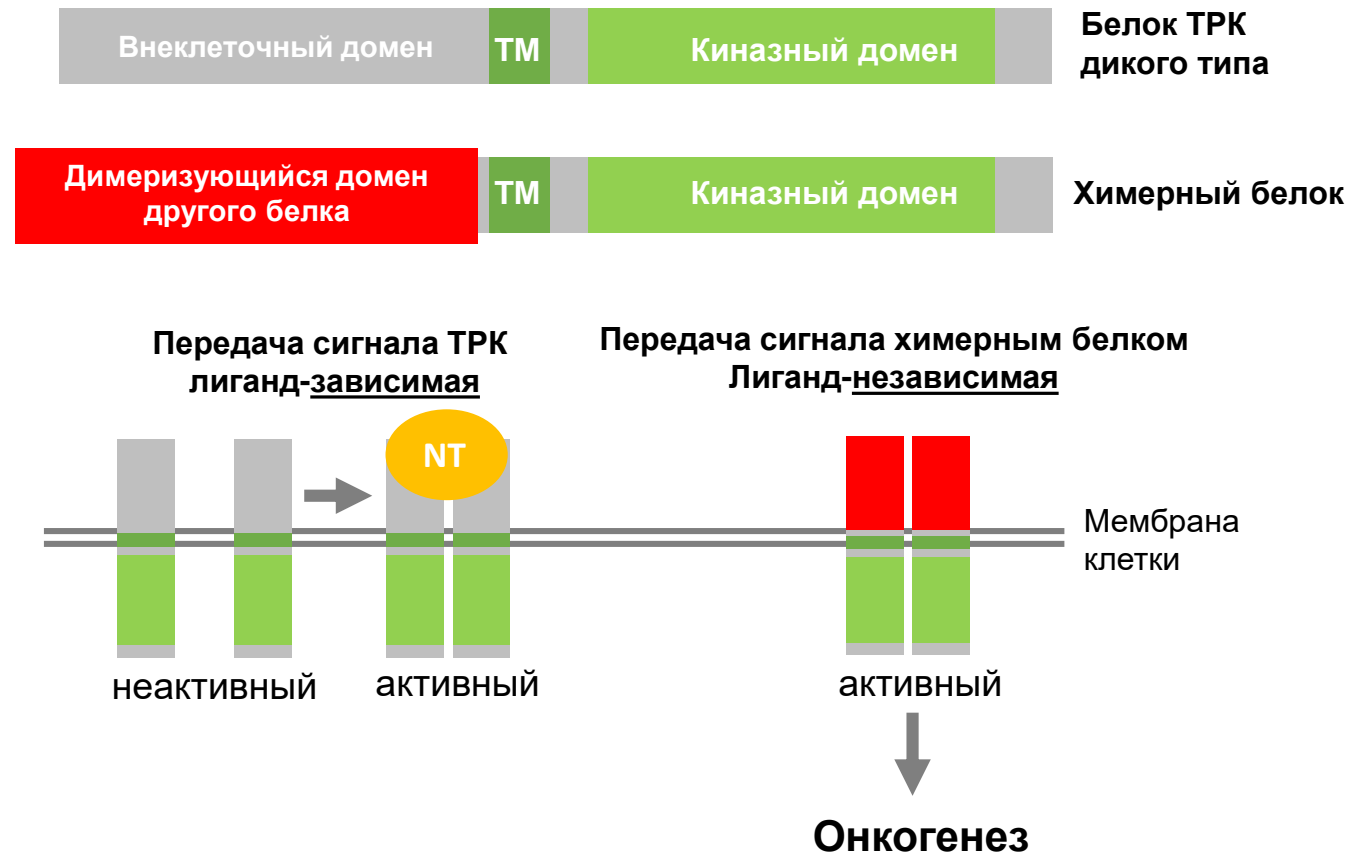
* - Абсолютное число заболевших детей - 3759

** - Абсолютное число умерших детей – 842

Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность) Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой– М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2020.

Тропомиозин-рецепторные киназы (TRK) при злокачественных новообразованиях

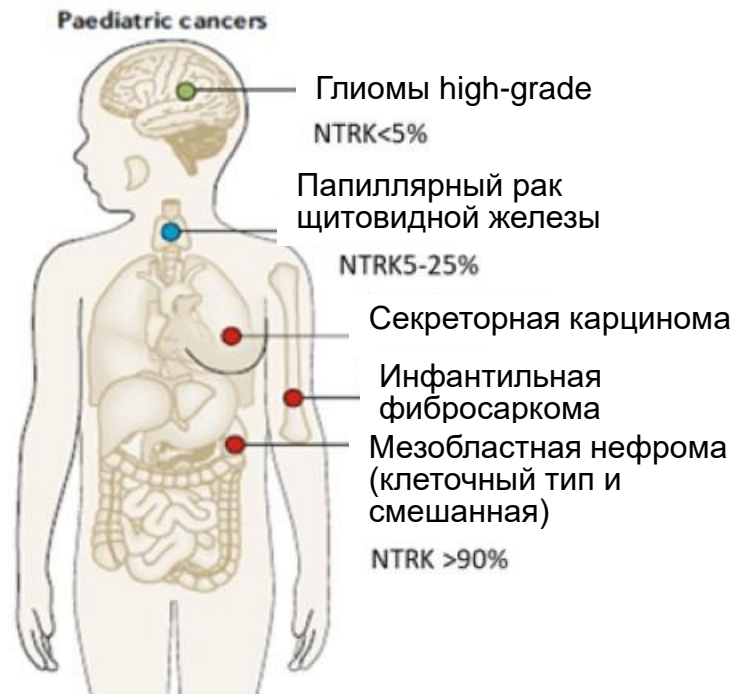
- Белки TRK регулируют **пролиферацию, дифференцировку и выживание** нейронов в центральной и периферической нервной системе¹
- Существует три белка **TrkA/B/C**, кодируются тремя генами ***NTRK1/2/3*** соответственно
- При взаимодействии с факторами роста происходит **димеризация** и активация рецепторов
- К опухолевой трансформации приводят **транслокации со слиянием гена *NTRK* с геном-партнером**



TM: трансмембранный домен, NT – нейротрофин
1. Nakagawara A. (2001) *Cancer Lett* 169:107-14;
иллюстрации по Farago AF (2017) *J Thorac Oncol*.

Во многих детских опухолях присутствует транслокация гена NTRK (мишень для новой высокоактивной таргетной терапии)

Опухоли, в которых транслокация NTRK встречается с высокой частотой



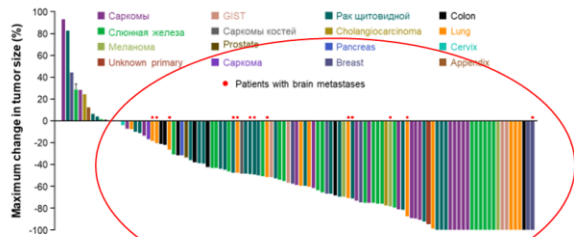
- Опухоли, в которых транслокация NTRK встречается, но с малой частотой
- Солидные опухоли
 - Саркома из оболочек периферических нервов (Шваннома)
 - Миофибробластная саркома
 - Веретеноклеточная саркома
 - Глиомы низкой степени злокачественности
 - Меланома
 - ...
- Гемобластозы
 - В-клеточный острый лимфобластный лейкоз
 - Т-лимфобластная лимфома
 - Миелоидная саркома
 - ...

1. Okamura R, Boichard A, Kato S, Sicklick JK, Bazhenova L, Kurzrock R. Analysis of NTRK Alterations in Pan-Cancer Adult and Pediatric Malignancies: Implications for NTRK-Targeted Therapeutics. *JCO Precis Oncol.* 2018;2018:PO.18.00183. doi: 10.1200/PO.18.00183. Epub 2018 Nov 15. PMID: 30637364; PMCID: PMC6329466.
2. NTRK Fusions Identified in Pediatric Tumors: The Frequency, Fusion Partners, and Clinical Outcome Xiaonan Zhao, Chelsea Kotch, Elizabeth Fox, Lea F. Surrey, Gerald B. Wertheim, Zubair W. Baloch, Fumin Lin, Vinodh Pillai, Minjie Luo, Portia A. Kreiger, Jennifer E. Pogoriler, Rebecca L. Linn, Pierre A. Russo, Mariarita Santi, Adam C. Resnick, Phillip B. Storm, Stephen P. Hunger, Andrew J. Bauer, and Marilyn M. Li *JCO Precision Oncology* 2021 :5, 204-214

При наличии мишени (транслокации NTRK) применение любого из доступных анти-NTRK препаратов позволяет добиться выраженного эффекта вне зависимости от типа опухоли и возраста пациента

ЛАРОТРЕКТИНИБ

Сокращение размеров опухолевых очагов на фоне анти-NTRK терапии

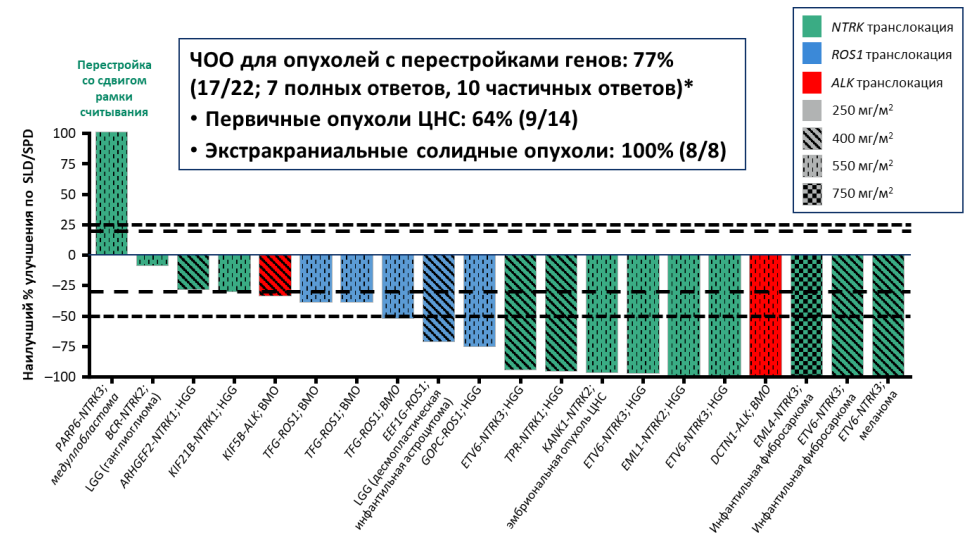


В исследование включались только пациенты, исчерпавшие возможности стандартной терапии

Частота объективных ответов (полная или частичная ремиссия)

Смешанная популяция (n=116)	71% [1]
Дети (n= 17)	93% [2]

ЭНТРЕКТИНИБ



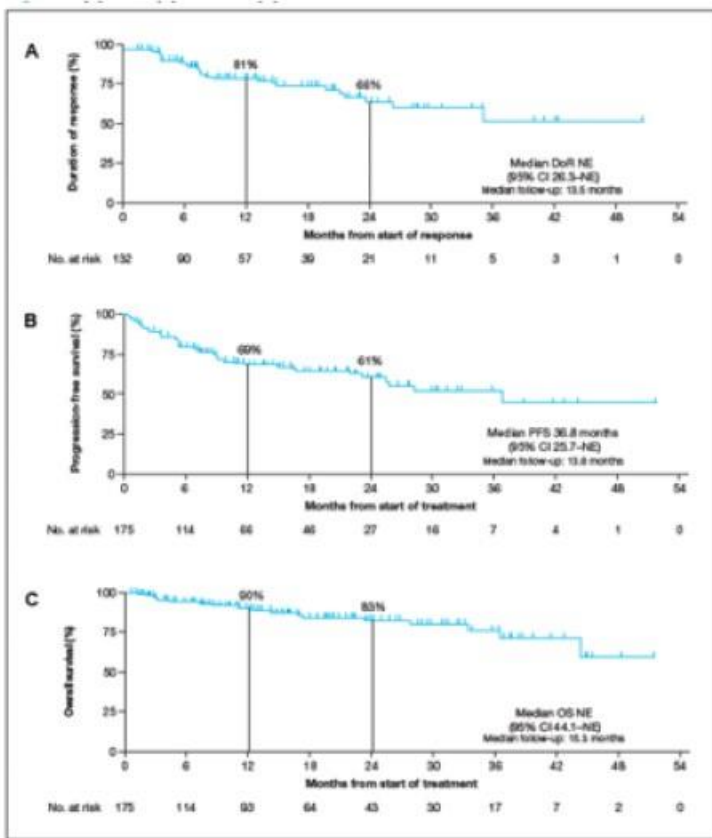
Дата среза 5 ноября 2019. Только пациенты с доступными значениями SLD или SPD на начало лечения и после были включены в график. Оценка ответа исследователем, оценка заслепленным независимым центральным комитетом для всех пациентов с перестройками генов в работе. * У пациентов имелись С3 и 2-3. CR – полный ответ, HGG – high grade glioma, glioma высшей степени злокачественности, BMO – высокозлокачественная мезенхимобластная опухоль, LGG – low grade glioma, glioma низкой степени злокачественности, ЧОО – частота объективного ответа, ЧО – частичный ответ, SLD, sum of largest diameters, сумма наибольших диаметров, SPD, sum of products of greatest diameters.

Robinson G et al. Neuro-Oncology, Volume 22, Issue Supplement_3, December 2020

- DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3610 Journal of Clinical Oncology 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 3610-3610.
- Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. Lancet Oncol 2018; 19: 705–14.

Большинство ремиссий на фоне анти-NTRK терапии длительные (годы) вне зависимости от типа опухоли и возраста пациента*

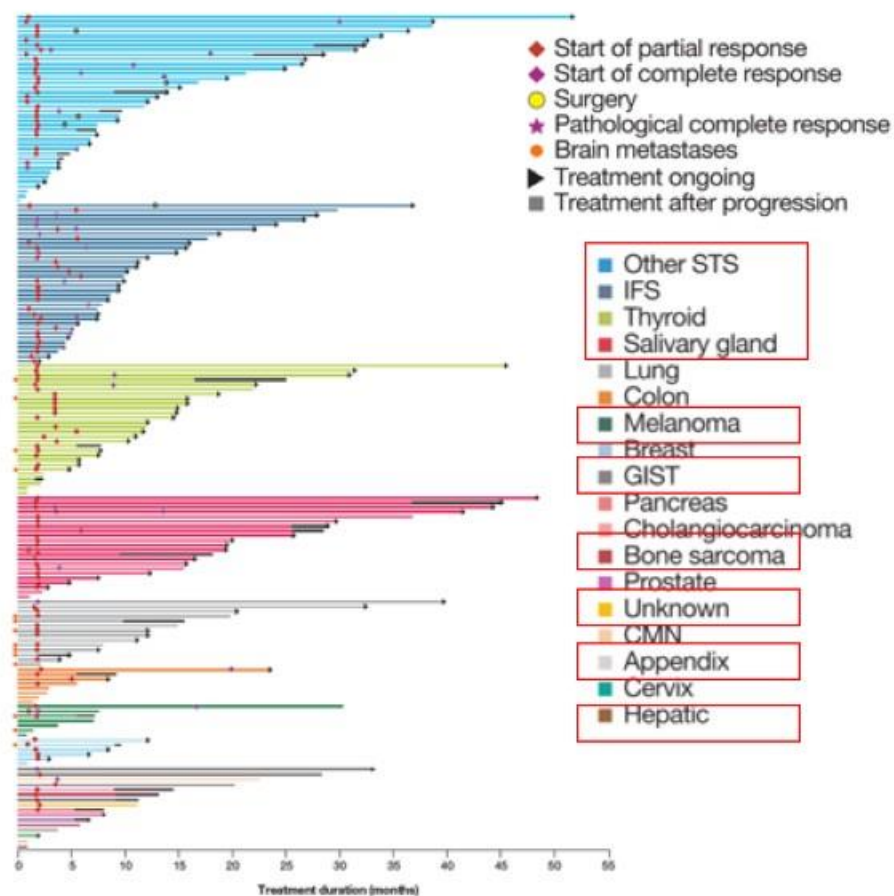
Длительность ремиссии при разных типах опухоли



Длительность ремиссии (66% сохраняют 2 года и более)

Выживаемость без прогрессирования

Общая выживаемость



* - результаты в смешанной популяции (взрослые/дети)

Опухоли, встречающиеся у детей

Таким образом, анти-NTRK таргетная терапия по международным данным

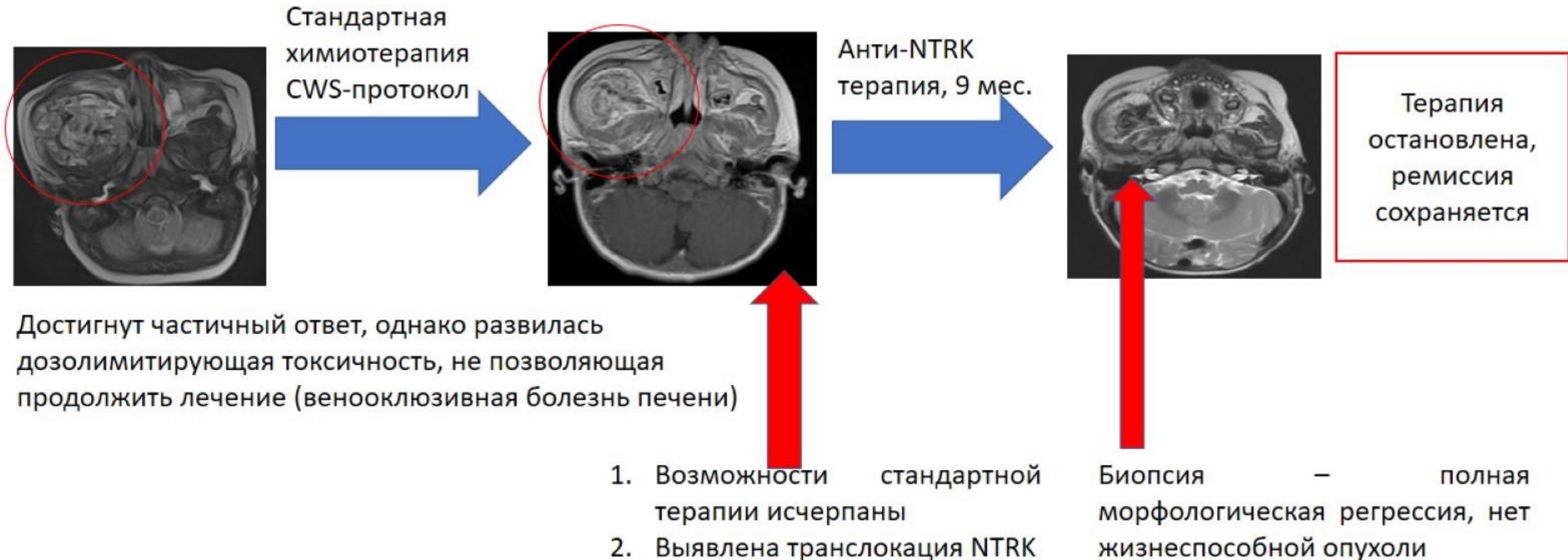
- Крайне высокая эффективность в популяции пациентов, исчерпавших все возможности стандартной (доступной в настоящий момент) противоопухолевой терапии
 - Непосредственная (частота достижения объективного ответа)
 - Долгосрочная (длительность сохранения ответа у большинства больных исчисляется годами)

ПРИ ЭТОМ

- Четкие критерии отбора пациентов на лечение (наличие транслокации NTRK) вне зависимости от типа опухоли
 - Есть мишень – есть эффект (с вероятностью 93% у детей)
 - Нет мишени – нет эффекта
- Хорошая переносимость, позволяющая проводить терапию длительно без ущерба для качества жизни

Собственный опыт, полученный в результате программы расширенного доступа к анти-NTRK препаратам у детей*

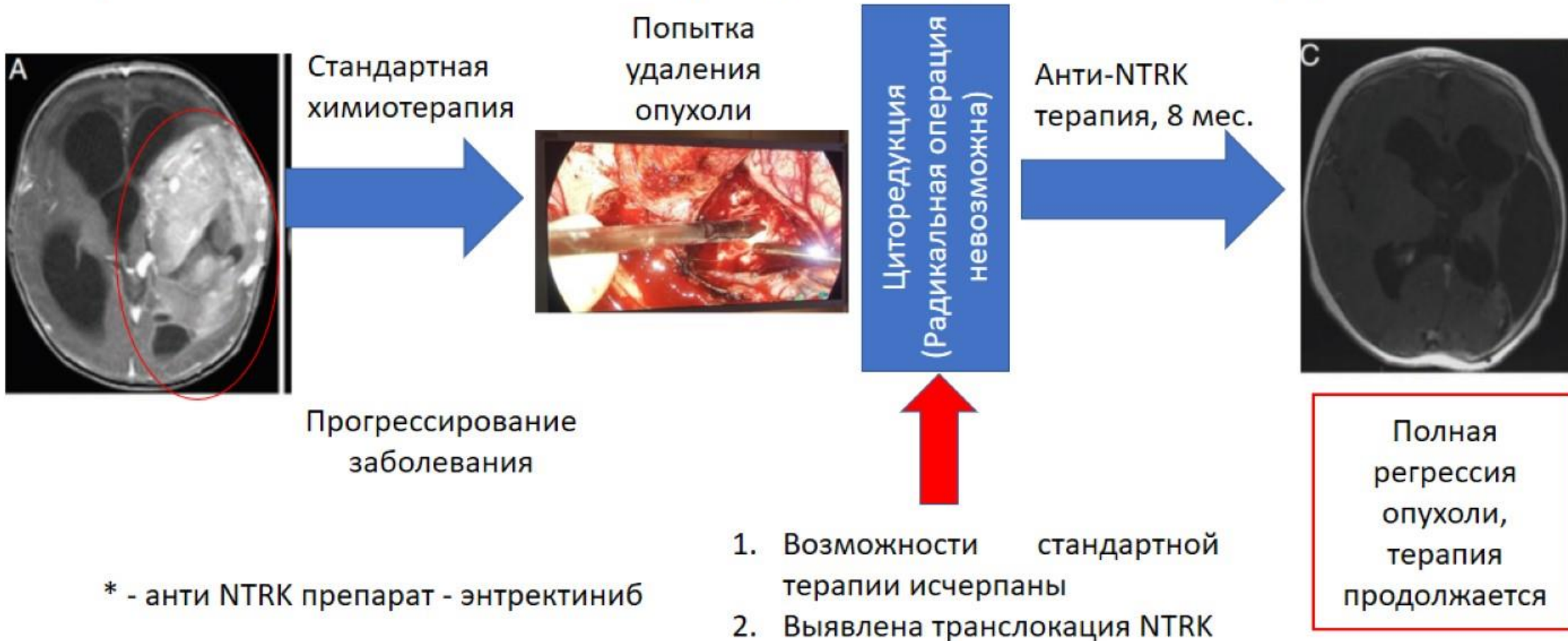
Инфантильная фибросаркома параменингеальной локализации (возраст пациента 4 месяца)



* - анти NTRK препарат - энтректиниб

Собственный опыт, полученный в результате программы расширенного доступа к анти-NTRK препаратам у детей*

Инфантильная глиобластома (возраст пациента 4 месяца)



Качество жизни (пациентка с глиобластомой)



* - Снимки предоставлены с разрешения законных представителей ребенка

Доступные варианты анти-NTRK* терапии

Показатель	Ларотректиниб	Энтректиниб
Частота объективных ответов (взрослые) Только в детской популяции	71% - взрослые [1] 38% для опухолей ЦНС [3] 94% для экстракраниальных солидных опухолей [4]	61,2% - взрослые [2] 64% для опухолей ЦНС 100% для экстракраниальных солидных опухолей TRK/ROS1/ALK [5]
Длительность ответа, медиана	35,2 мес – взрослые [1] ДО ≥ 12 месяцев у 75% детей с опухолями ЦНС, и у 84% детей с экстракраниальными солидными опухолями [3,4]	20,0 мес – взрослые [2] 16,2 мес дети [5]
Выживаемость без прогрессирования, медиана	25,8 мес – взрослые [1] Не достигнута у детей [3,4]	13,8 мес – взрослые [2] Не достигнута у детей [5]
Общая выживаемость, медиана	Не достигнута [1]	33,8 мес – взрослые [2]

**Эффективность и безопасность препаратов не сравнивалась напрямую, различия могут быть обусловлены другими причинами (различные популяции)*

Доступные варианты анти-NTRK терапии

Показатель	Ларотректиниб	Энтректиниб
Регистрация у детей в мире	Без ограничения по возрасту (исследования детей ≥ 1 мес)	По решению регулятора: Япония, Таиланд – без ограничений по возрасту; FDA, EMA – с 12 лет, расширение показаний с 2022-2023 года.
Регистрация в РФ	Идет, по орфанному показанию (NTRK)	Подача на регистрацию в 4 квартале 2021 (NTRK без ограничений по возрасту и ROS1+ НМРЛ). Идет программа расширенного доступа (опыт ДГОИ им. Димы Рогачева – 8 пациентов).

Популяция больных, подлежащих лечению

- Злокачественные новообразования у детей в РФ
 - Заболевает в год (0 – 17 лет)¹ 3.759
 - Умирает¹ (не излечиваются доступной терапией) 842
 - NTRK-позитивных по литературным источникам 0,34%² - 2,2%³
- ИТОГО потенциально требующих лечения: max 20-25 в год*

* - данные только для первичных больных, с учетом накопления контингентов на фоне длительно сохраняющегося эффекта число больных будет нарастать

Критерии отбора пациентов с солидными опухолями со слиянием генов NTRK1/2/3 на терапию TRK-ингибиторами ларотректинибом и энтректинибом

Пациент должен отвечать всем критериям

- Возраст 0-18 лет
- Солидные опухоли со слияниями генов *NTRK1/2/3*
- Подтверждение транслокации генов *NTRK* как минимум одним из следующих методов:
 - Обратно-транскриптная ПЦР
 - Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH) с использованием зондов *NTRK1, NTRK2, NTRK3*
 - Высокопроизводительное секвенирование (NGS)
 - Технология NanoString
- Отсутствие альтернативных эффективных вариантов лечения (один из критериев)
 - Прогрессирование заболевания на фоне или после предшествующей стандартной терапии
 - Невозможность проведения куративного хирургического лечения без калечащих последствий, несмотря на проведение стандартной терапии
 - Отсутствие эффективной стандартной терапии при данном заболевании

Предварительная стоимость терапии всех NTRK-позитивных пациентов препаратом ларотректиниб на год

Площадь поверхности тела (ППТ)	Прогнозируемое количество пациентов (n=25)	Стоимость терапии на 12 месяцев*
< 0,3 м ²	7 (28%)	21 291 000 руб
0,3 -1,0 м ²	9 (36%)	54 747 000 руб
≥ 1,0 м ²	9 (36%)	82 080 000 руб
На всех NTRK-позитивных в год		158 118 000 руб

*Цена рассчитана в евро, переведена в рубли по курсу 1 евро = 90 рублей

Предварительная стоимость терапии всех NTRK-позитивных пациентов препаратом энтректиниб на год (стоимость не утверждена)

Площадь поверхности тела (ППТ)	Прогнозируемое количество пациентов (n=25)	Стоимость терапии на 12 месяцев
< 0,80 м ²	14 (55%)	23 129 975 руб
0,81 -1,50 м ²	7 (30%)	25 232 693 руб
≥ 1,51 м ²	4 (15%)	18 924 521 руб
На всех NTRK-позитивных в год 67 287 189 руб		

Благодарю за внимание