



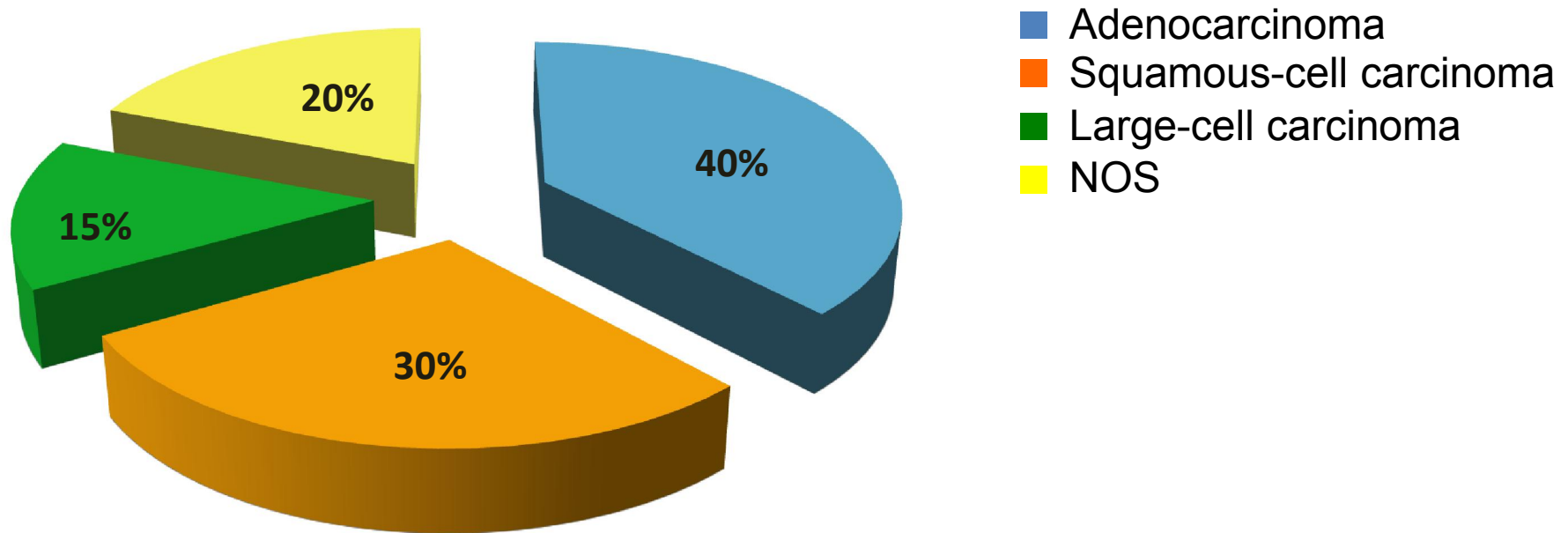
Grup d'Investigació i
Divulgació
en Oncologia

V Jornada grupo GIDO

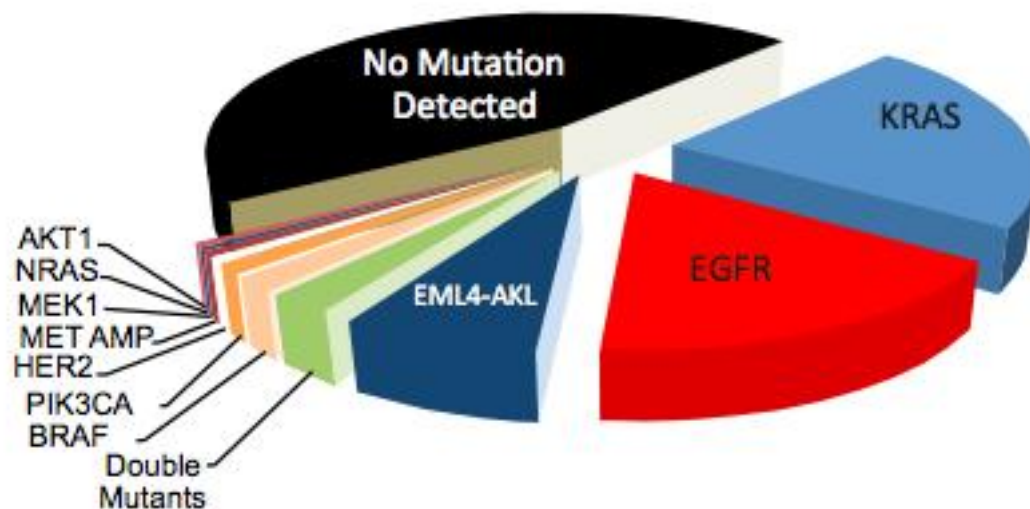
Inhibidores de cMET en el tratamiento del NSCLC

Dr J Pérez Altozano
HGU Elche / H Vega Baja Orihuela
12 de Marzo de 2015

Incidencia de subtipos histológicos en NSCLC

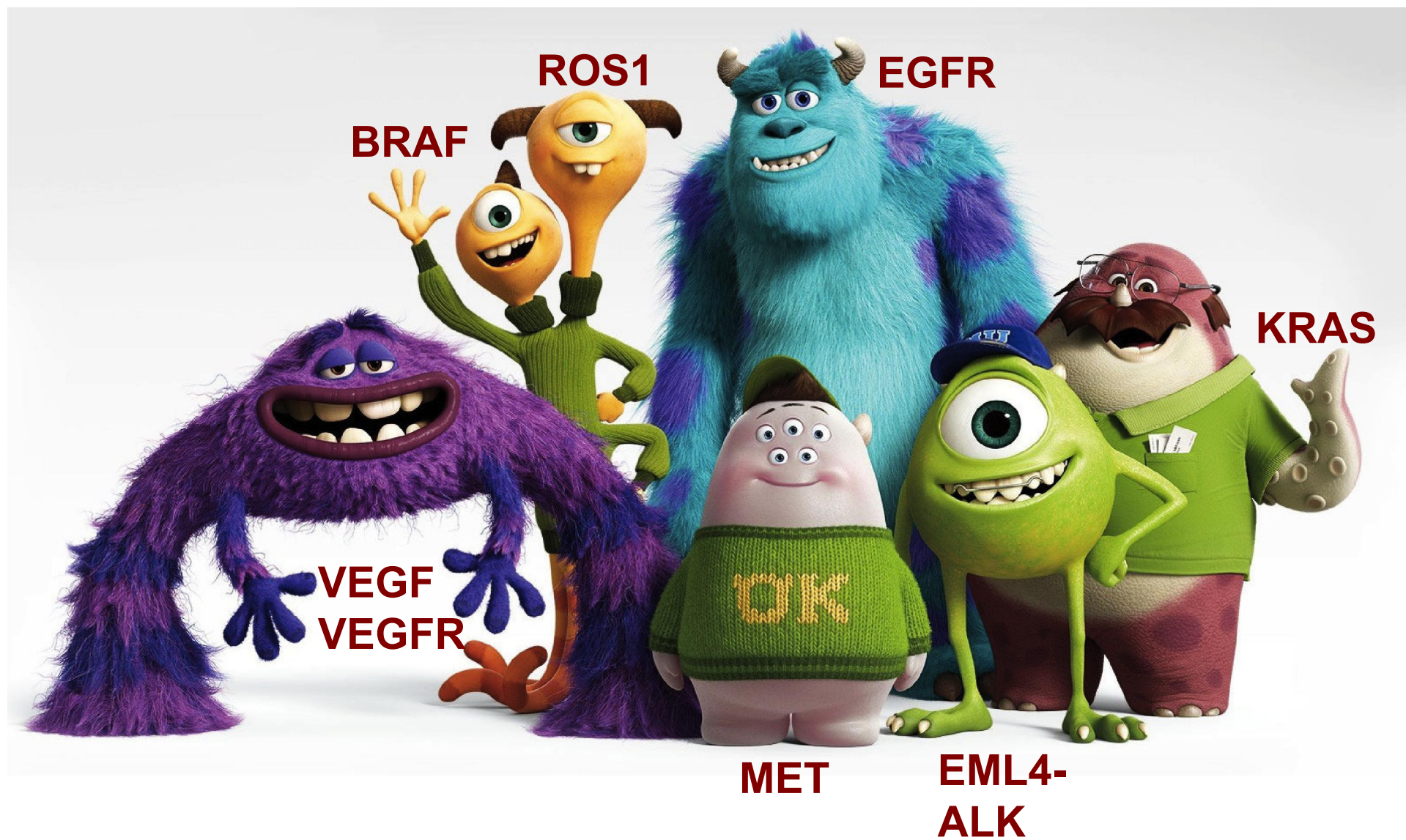


Incidencia de *driver mutations* en el subtipo adenocarcinoma



Frequency of Driver Mutations in NSCLC, %	
AKT1	1
ALK	3-7
BRAF	1-3
EGFR	10-35
HER2	2-4
KRAS	15-25
MEK1	1
NRAS	1
PIK3CA	1-3
RET	1-2
ROS1	1

Kris MG, et al. ASCO 2011. CRA7506. Johnson BE, et al. IASLC WCLC 2011. Abstract O16.01



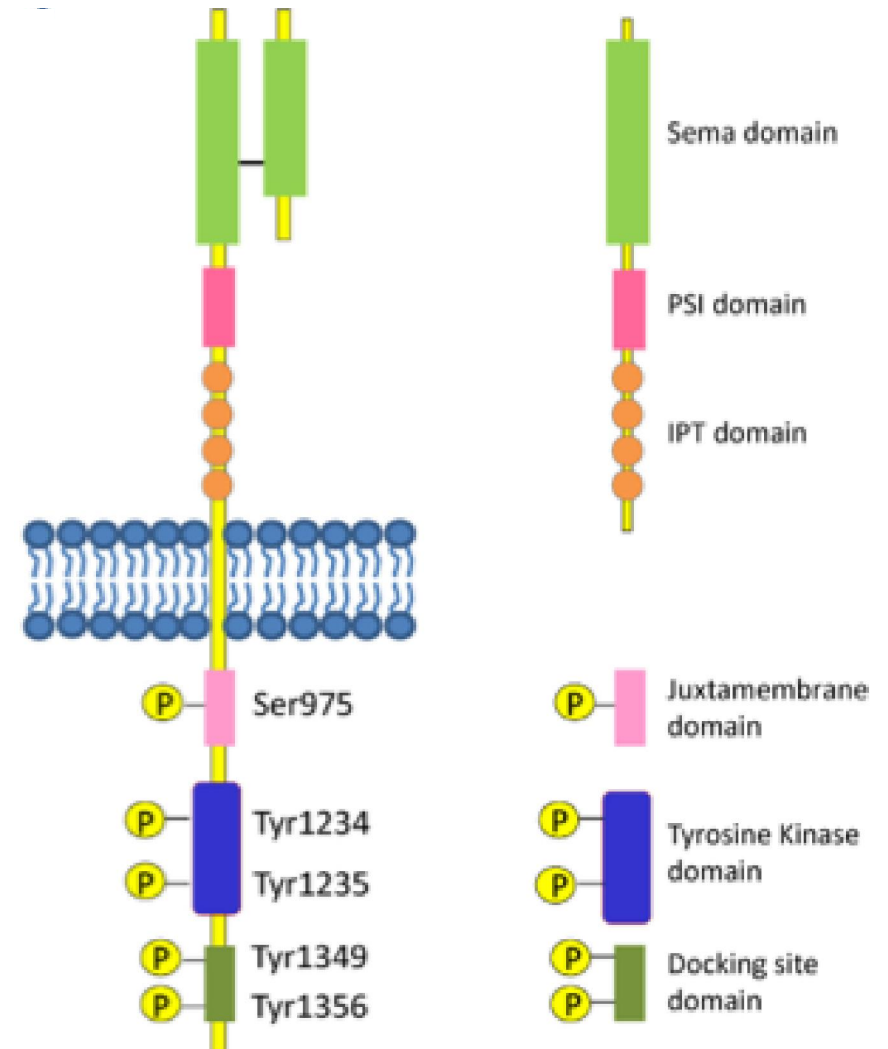
Índice

- 1. cMET y HGFR/HGF: Estructura y funciones**
- 2. Activación de la vía MET**
- 3. Formas de activación aberrante de la vía MET**
 - Sobreexpresión de HGF/HGFR
 - Mutaciones de cMET
 - Amplificación de cMET
 - Mecanismos de resistencia adquirida a MET
- 4. Estudio molecular de alteraciones de cMET**
- 5. Terapia dirigida contra cMET**
 - Antagonistas HGF
 - Anticuerpos monoclonales anti-HGFR
 - Inhibidores tirosina kinasa de MET
- 1. Conclusiones**



cMET y HGFR/HGF: Estructura y funciones

- El proto-oncogen cMET se localiza en el cromosoma 7 (7q21–q31).
- Codifica para HGFR (hepatocyte growth factor receptor):
 - Receptor tirosina kinasa transmembrana heterodimérico
 - 2 cadenas: α extracelular y β transmembrana, unidas por puentes disulfuro.



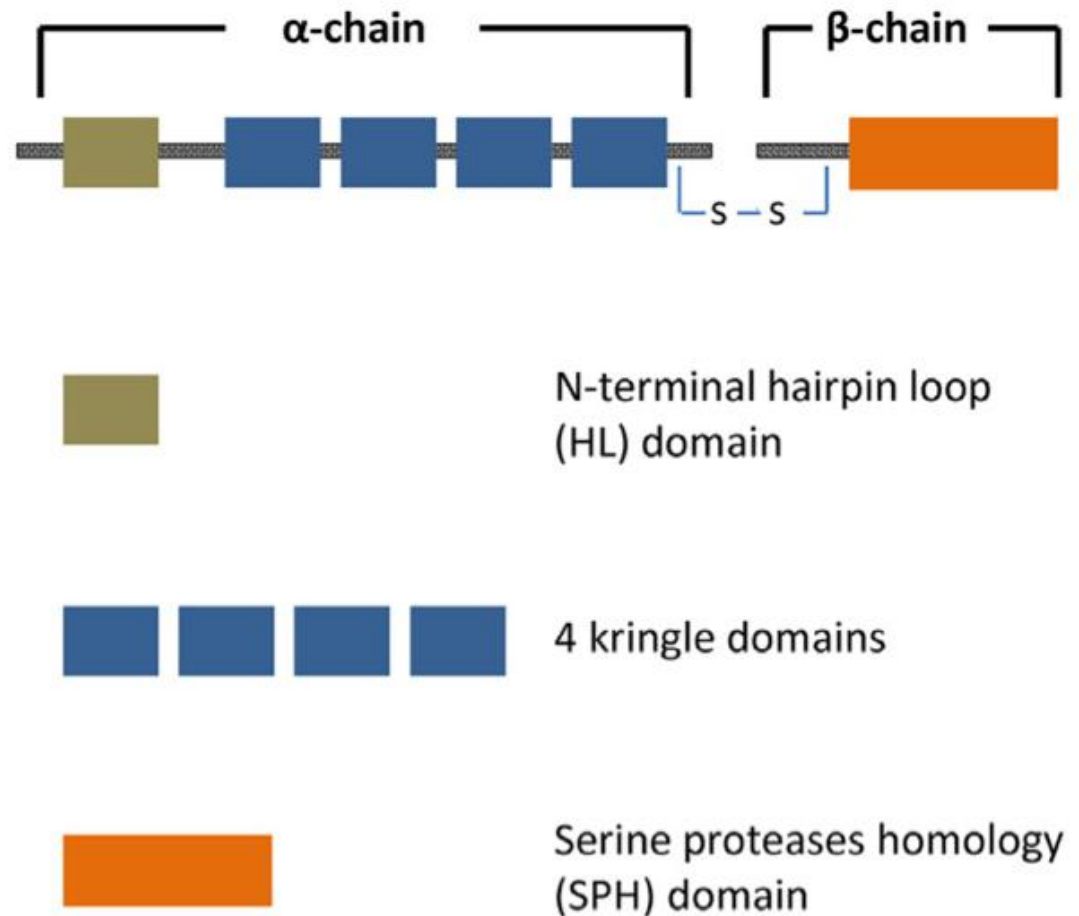
Sadiq AA, Salgia R. J Clin Oncol. 2013;31:1089-1096. Sattler M, Salgia R. Update Cancer Ther. 2009;3:109-118. Faria C, et al. 2011; The Role of HGF/c-Met Pathway Signaling in Medulloblastoma.

- **HGF es el único ligando natural de HGFR.**

- **Pertenece a la familia del plasminógeno.**

- **Elevada afinidad para HGFR.**

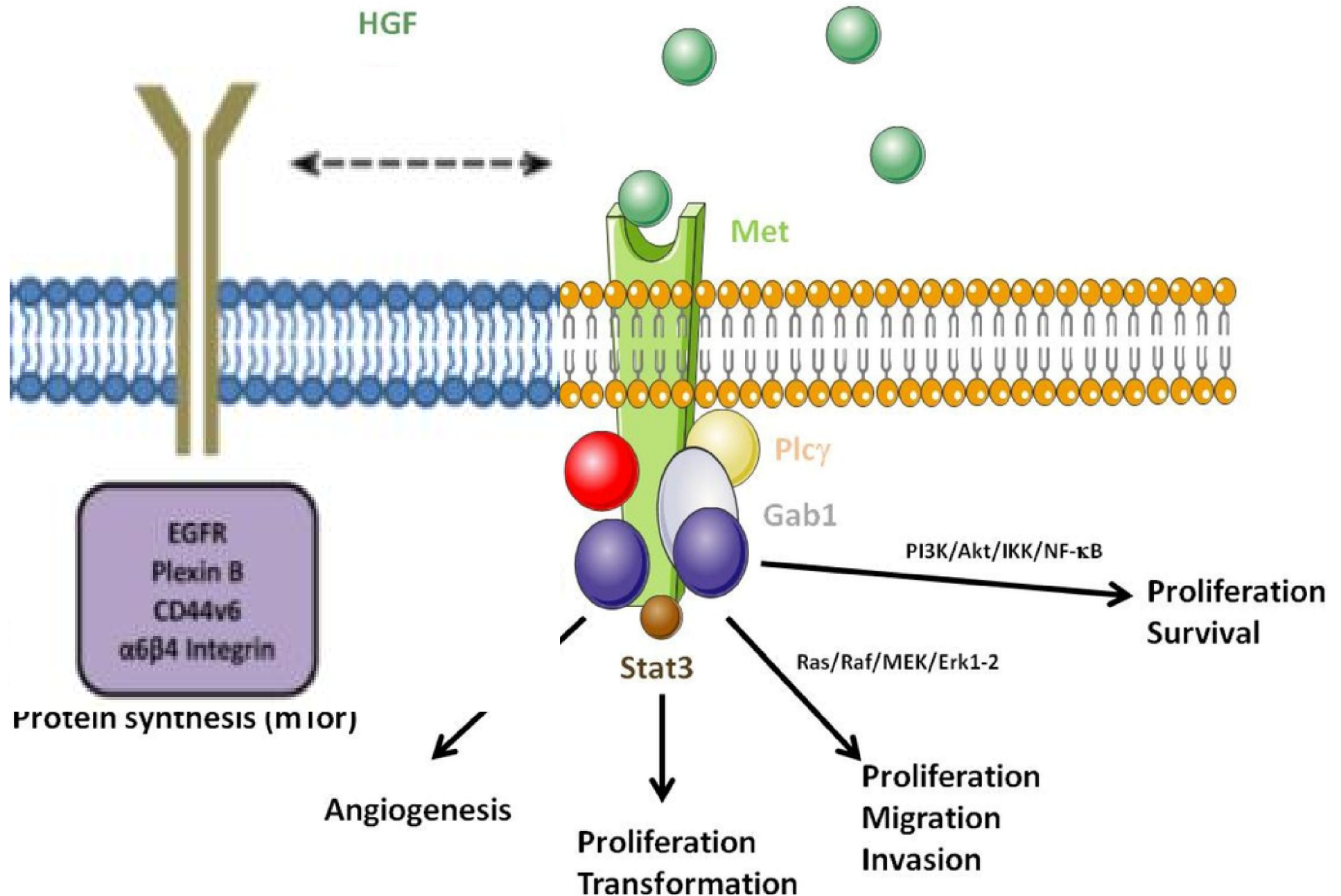
- **Activa HGFR sólo cuando se encuentra en su forma activa escindida.**



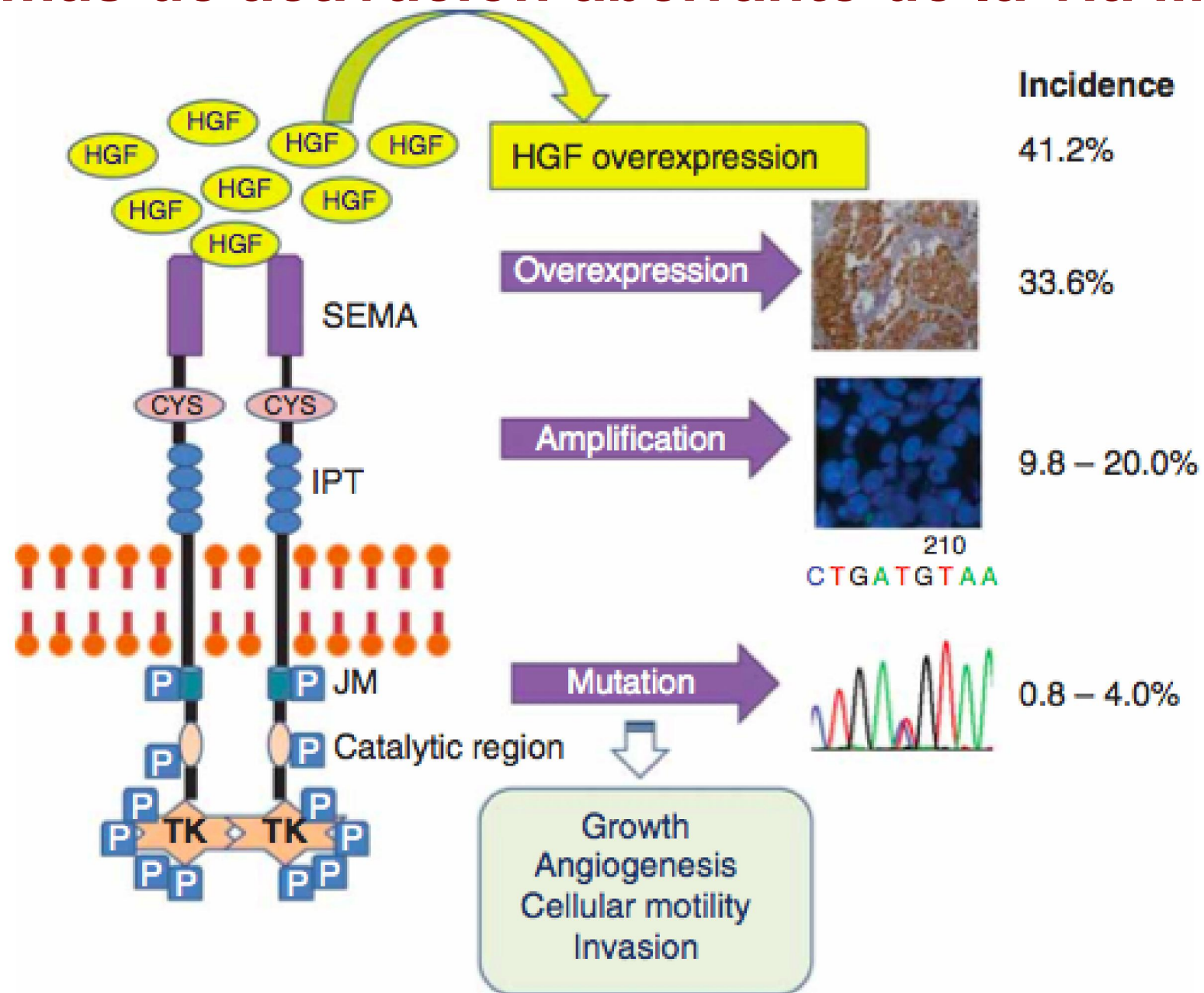
La activación normal MET facilita los procesos celulares para:

- ✓ **Desarrollo embrionario (motogénesis, angiogénesis, mitogénesis, morfogénesis)**
- ✓ **Cicatrización de heridas**
- ✓ **Regeneración tisular**

Activación de la vía MET

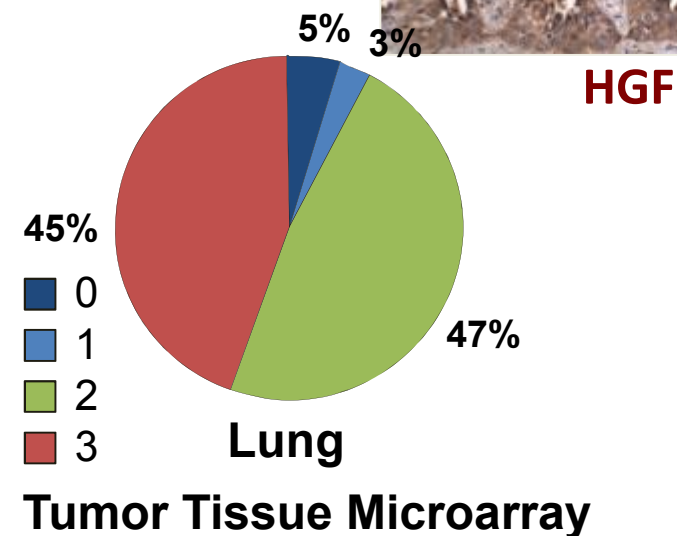
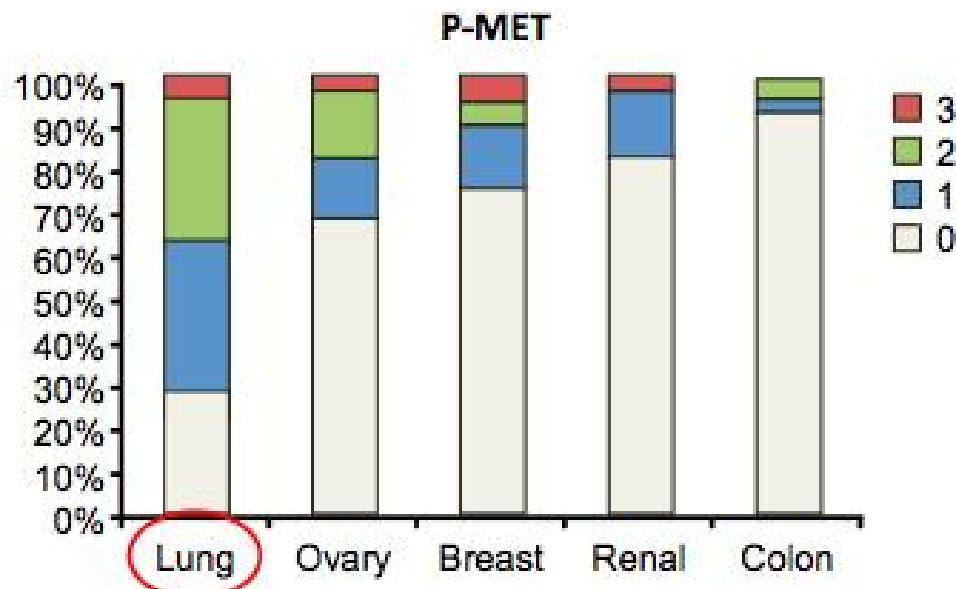
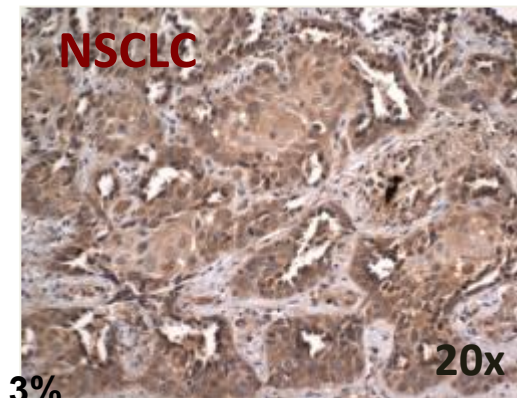
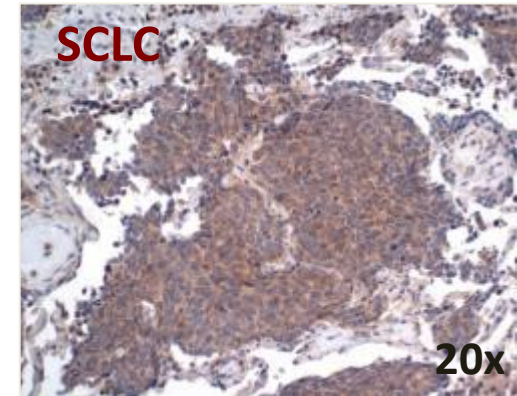


Formas de activación aberrante de la vía MET

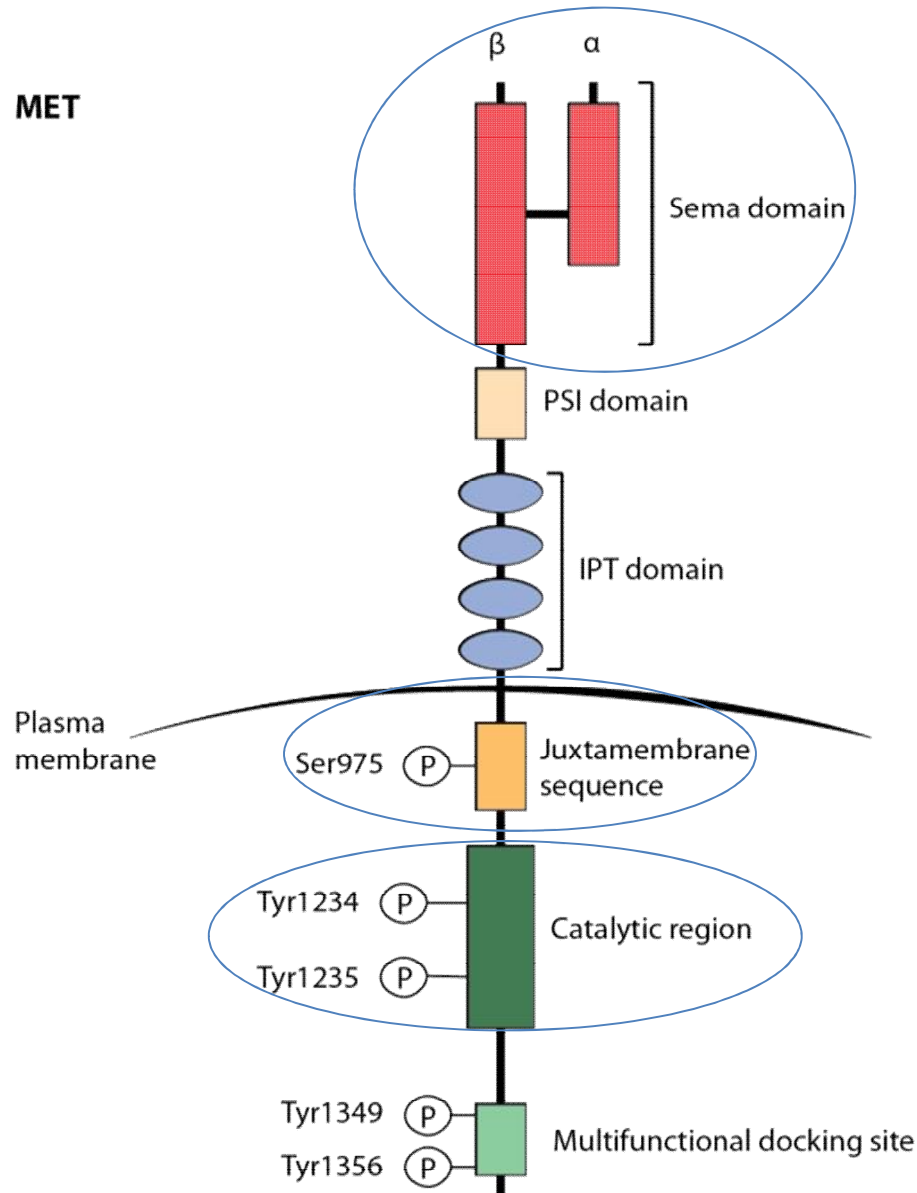


Sobreexpresión de HGF/HGFR

- Secreción por lesiones malignas (mecanismo autocrino) y células mensesquimales (mecanismo paracrino).
- Citokinas, factores de crecimiento y transcripción.
- Condiciones de hipoxia.



Mutaciones de cMET



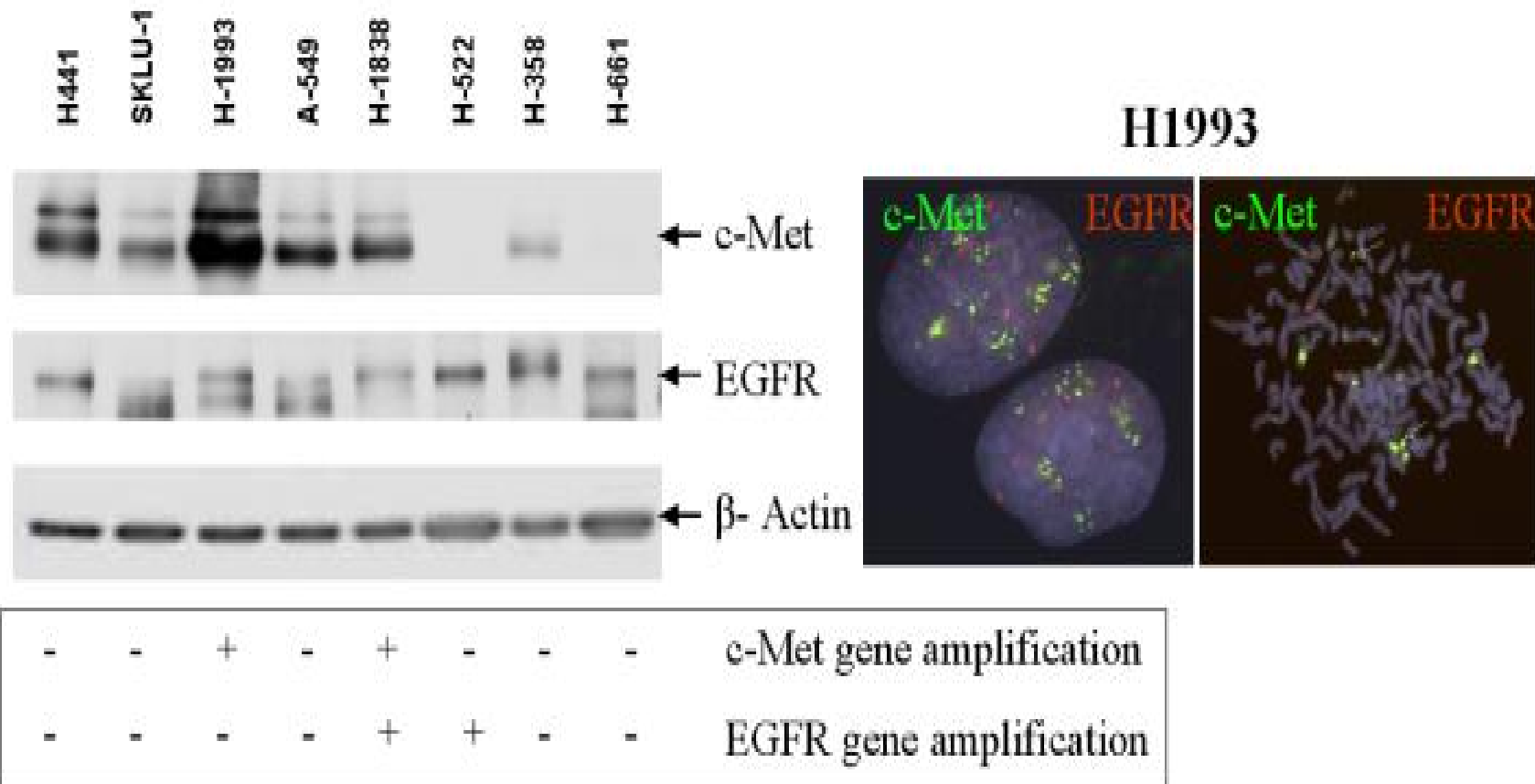
Mutaciones de cambio de sentido en el dominio Sema, codificado por el exón 2 y necesario para la dimerización de MET.

Mutaciones en el dominio yuxtamembrana, codificado por los exones 14–15, relacionadas con la tumorigénesis.

Poco frecuentes en NSCLC, resultado de la exposición a terapias previas (TKIs).

Amplificación de cMET

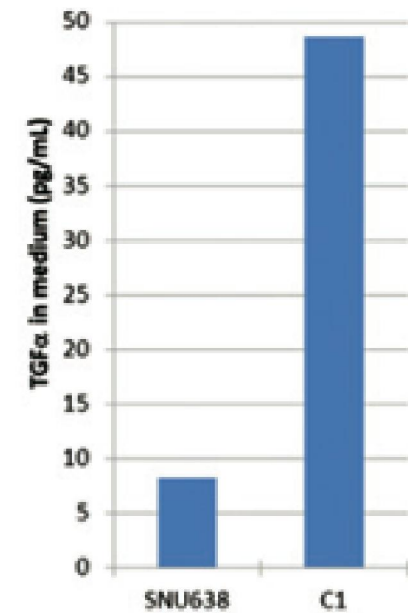
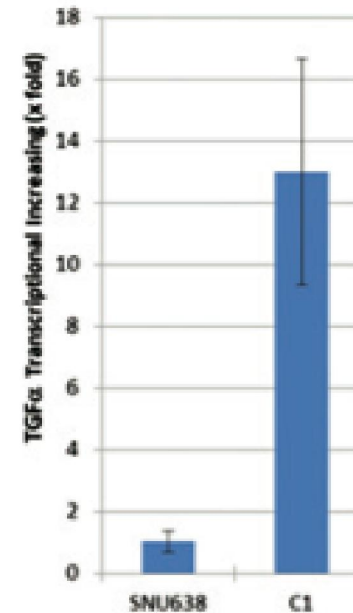
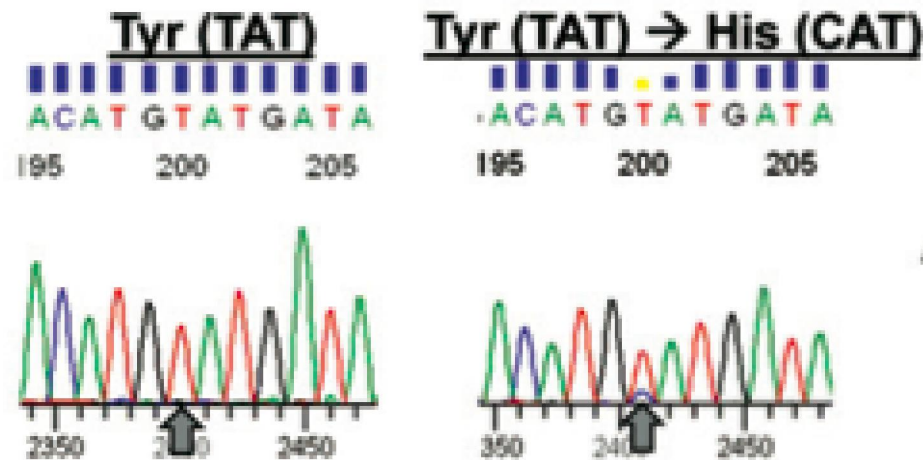
- **2-21% de NSCLC no tratados, actuaría como resistencia primaria a EGFR TKIs.**
- **5-25% de NSCLC tratados con EGFR TKIs, importante mecanismo de resistencia secundaria.**



Mecanismos de resistencia adquirida a MET

Dos mecanismos implicados en la resistencia secundaria a la inhibición de MET, presentes de forma simultánea:

- Mutación puntual en el dominio tirosina kinasa (residuo tirosina Y1230)
- Sobreexpresión de TGF- α



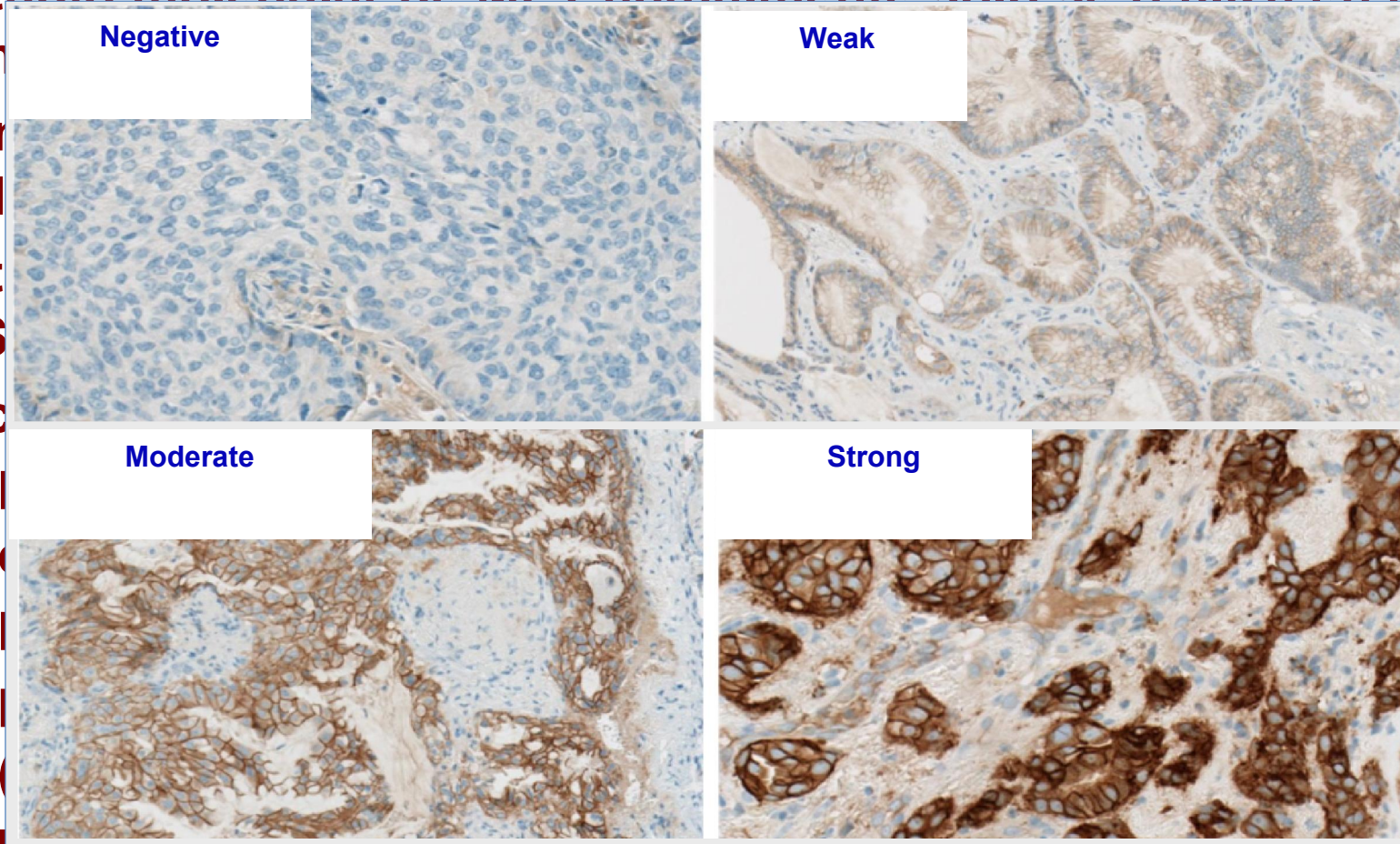
Estudio molecular de alteraciones de cMET

- Estudio molecular de MET actualmente sólo se realiza en el con

- Cor
- TKI

- Est
- IAS

- Téc



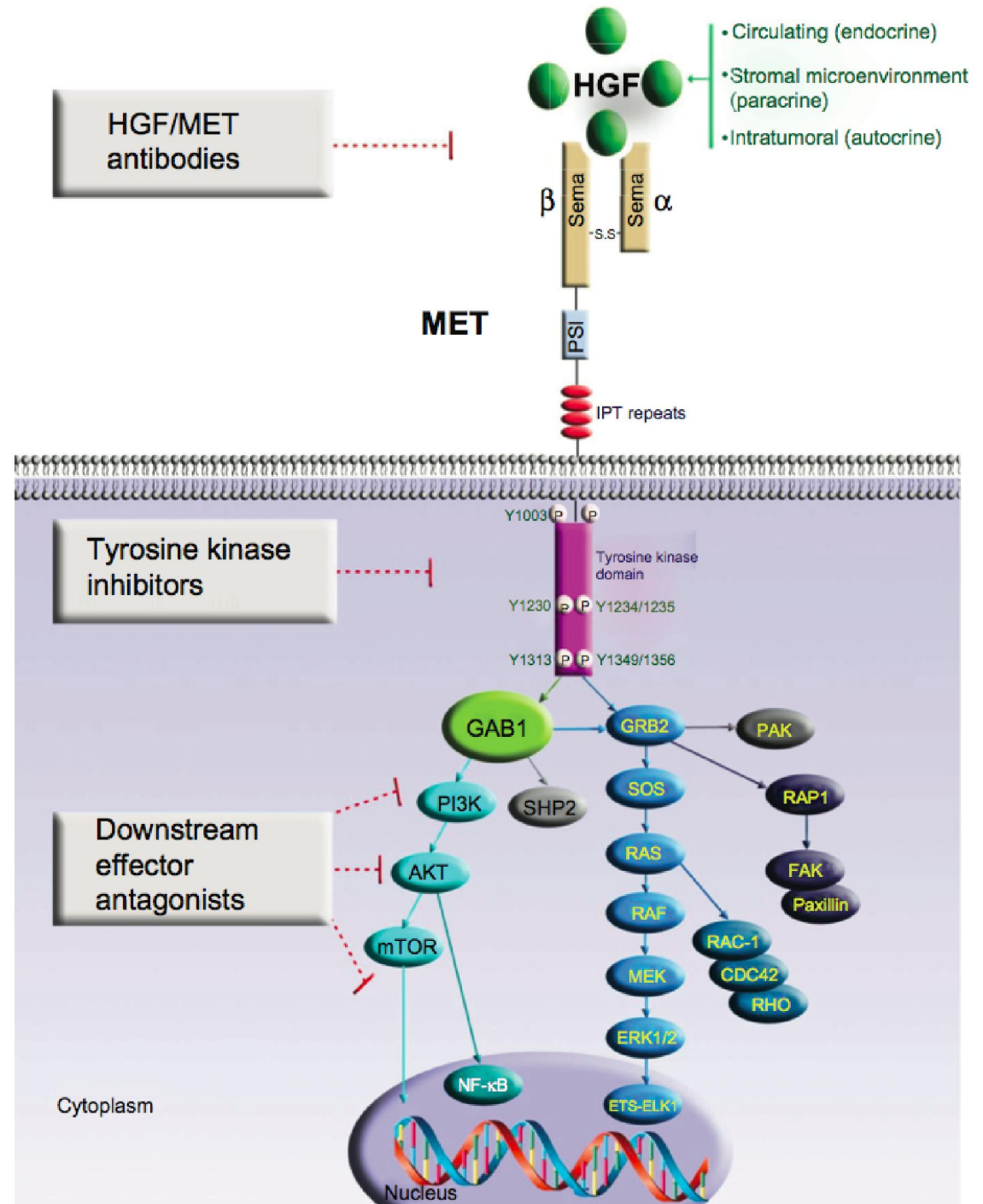
AP-

- Inc de HGF en estroma, niveles plasmáticos de HGF

Lindeman NI, et al. J Thoracic Oncol. 2013;8:823-859. 3

Kuiper J, et al. EMCTO 2013. Abstract 220.

Terapia dirigida contra MET



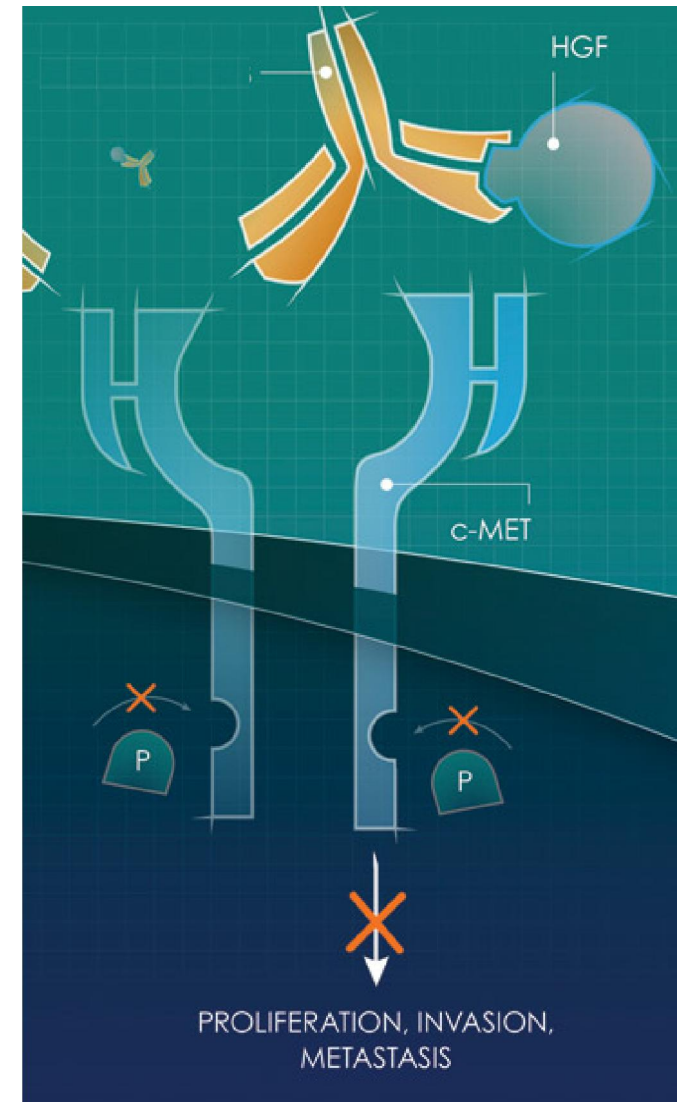
Antagonistas HGF

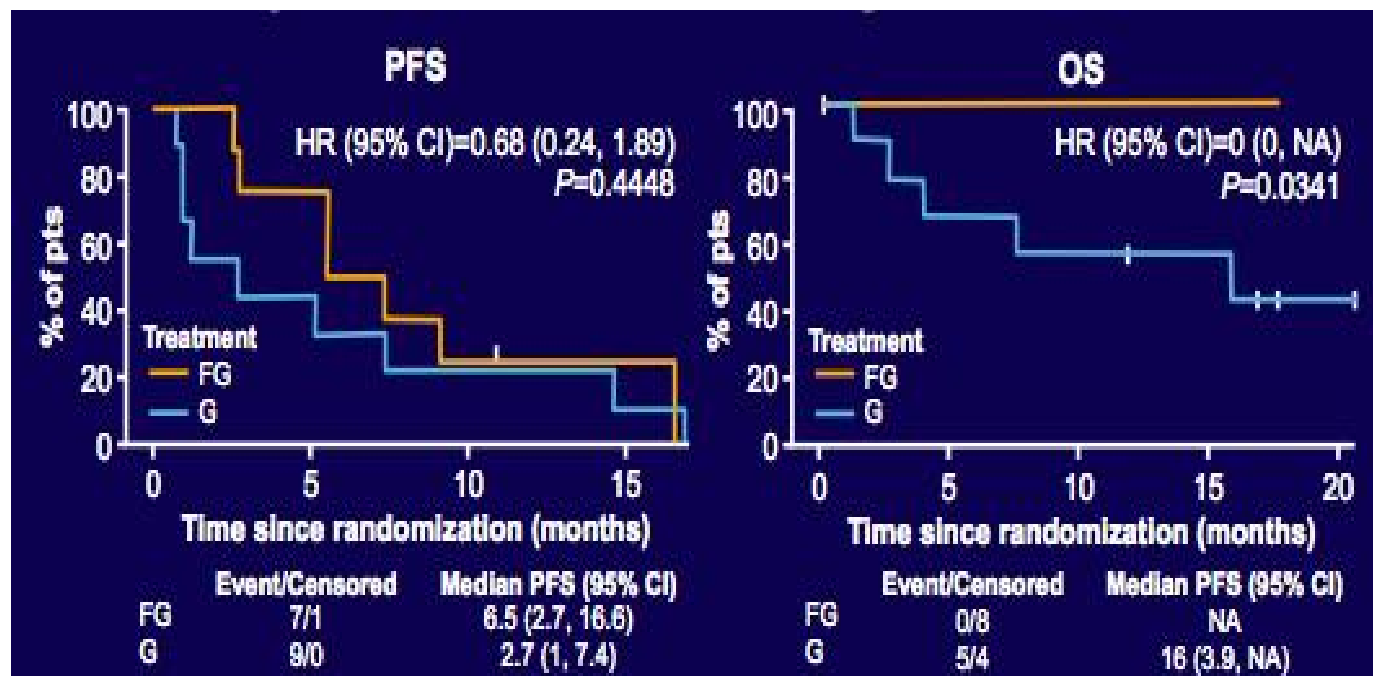
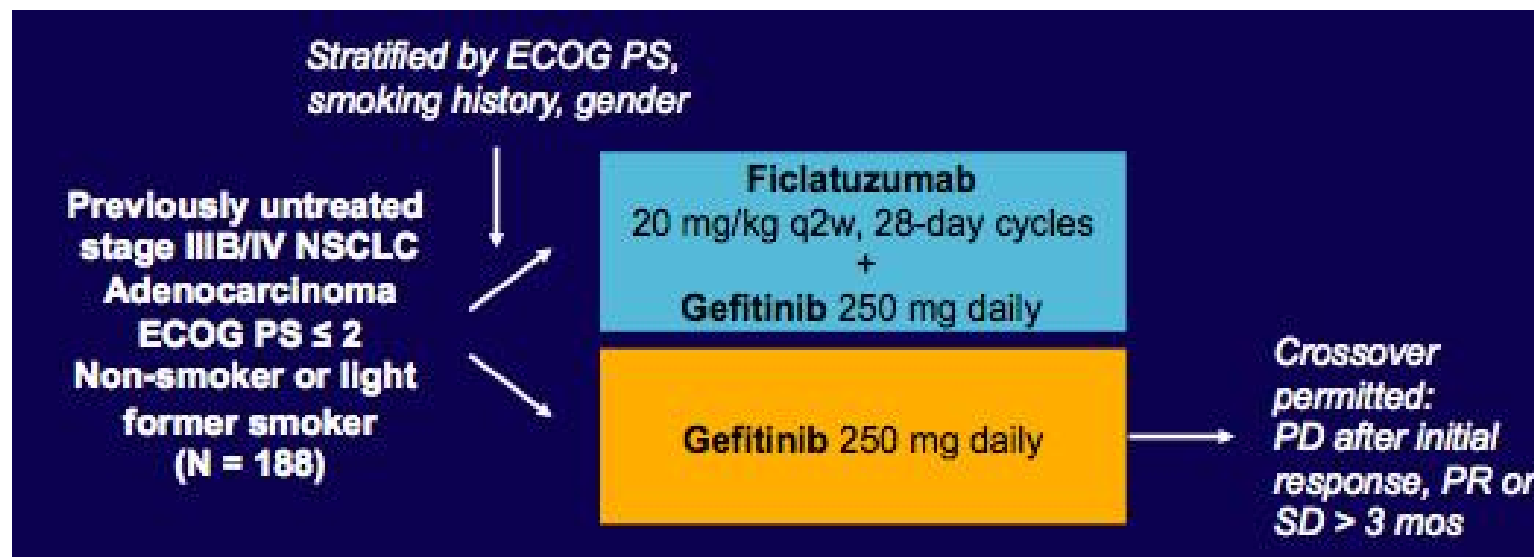
AMG 102 (Rilotumumab)

- Fase I/II
- Anticuerpo monoclonal IgG2
- Rilotumumab + Erlotinib en pacientes con NSCLC pretratados
- Objetivo primario: Dosis de seguridad

AV-299 (Ficlatuzumab)

- Fase I/II
- Anticuerpo monoclonal IgG1
- Gefitinib $\pm$ Ficlatuzumab en pacientes asiáticos con NSCLC
- Objetivo primario: ORR





Group	ORR, % (95% CI)
FG	50 (16, 84)
G	44 (14, 79)

p no significativa

Efficacy in HGF-Stroma High Population

Anticuerpos monoclonales anti-HGFR

Onartuzumab (MetMab)

- **Anticuerpo monoclonal humanizado, monovalente**
- **Inhibe la unión HGF/MET de forma no agonista e induce la dimerización de MET.**

4-arm phase II trial

MetMab + different chemotherapy treatments versus placebo + the same chemotherapy regimen in untreated advanced non-squamous NSCLC patients.

Primary: PFS in both the entire population and patients with MET/IHC⁺ tumors

2-arm phase II trial

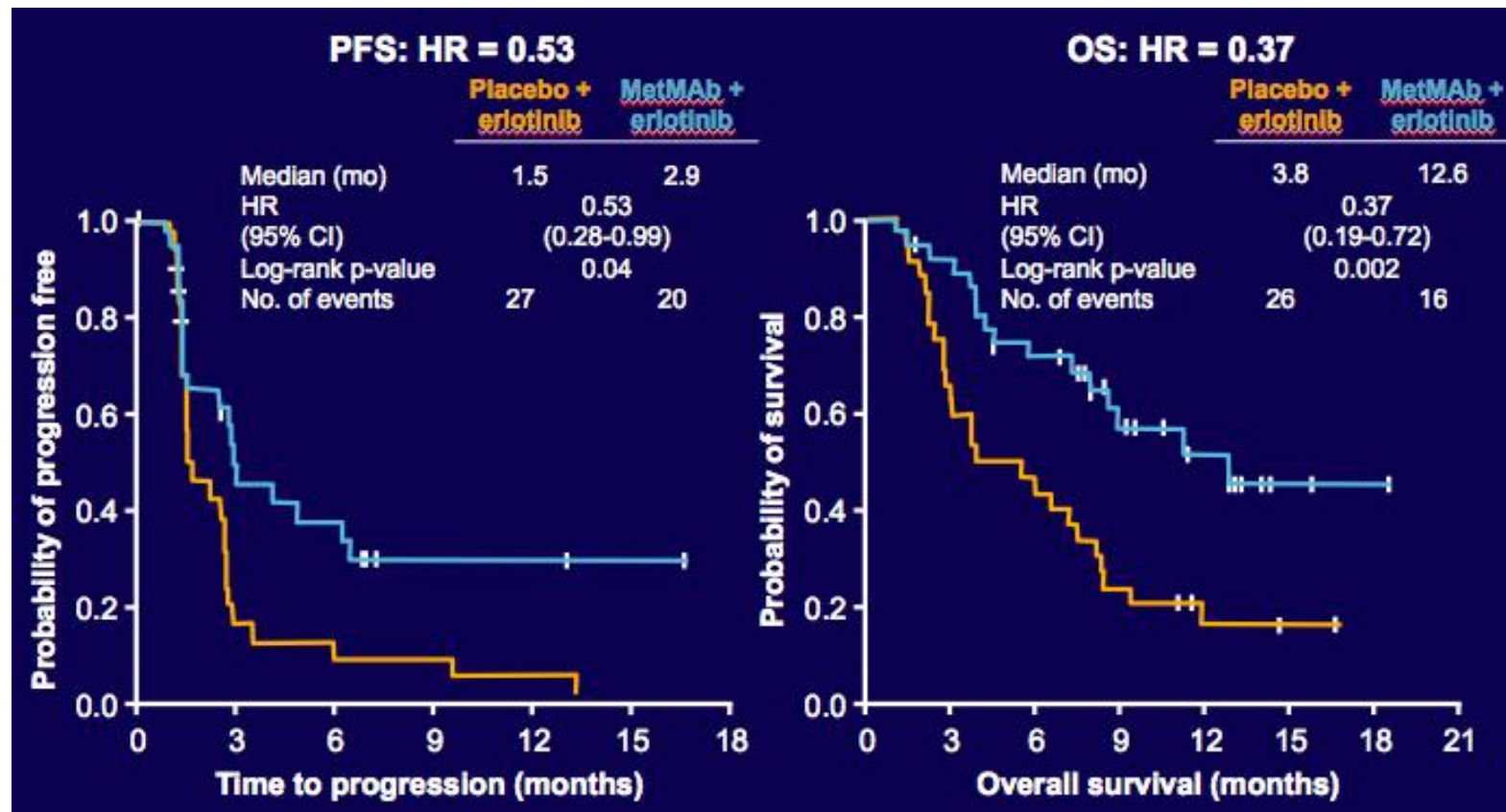
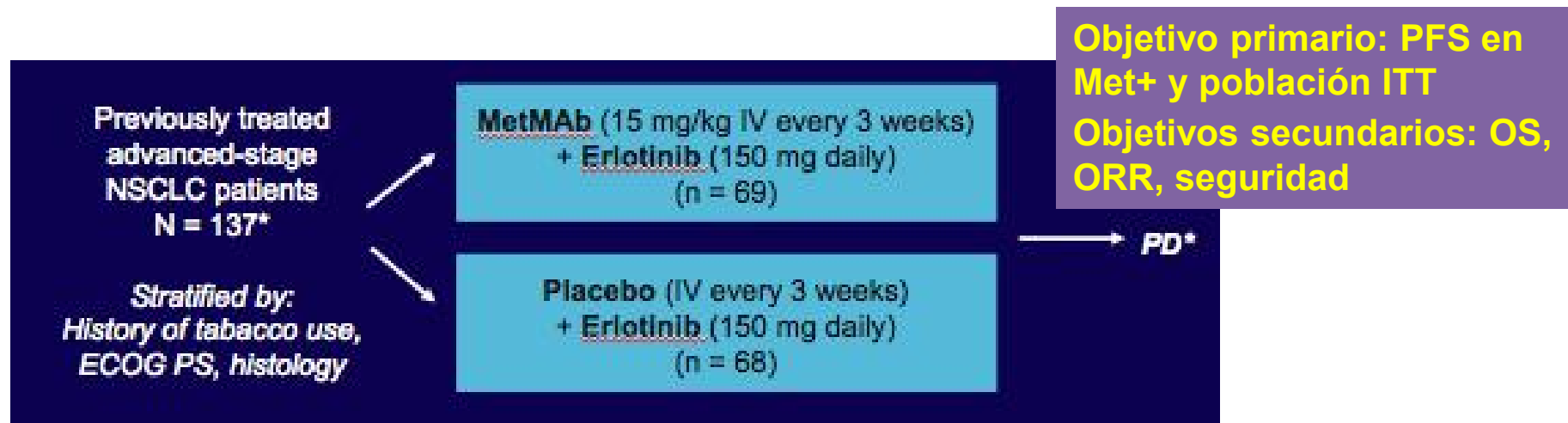
MetMab + platinum-based chemotherapy doublet versus placebo + platinum-based chemotherapy doublet in untreated advanced squamous NSCLC patients

Primary: PFS both in ITT population and in patients with MET-positive squamous tumors, as assessed by IHC

2-arm phase III trial

MetMab + erlotinib versus placebo plus erlotinib in pretreated NSCLC patients with MET-positive tumors

Primary: OS

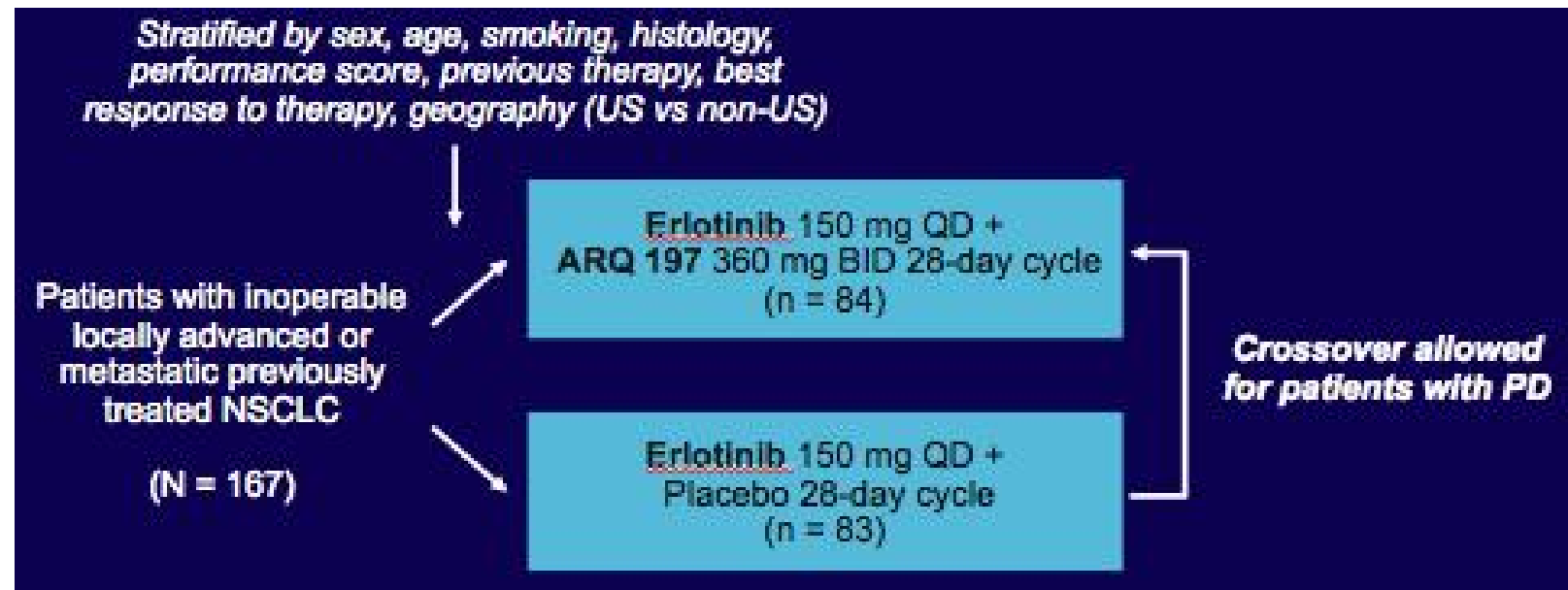


Spigel, et al. ASCO 2011. Abstract 7505.

Inhibidores tirosina kinasa de MET

Tivantinib

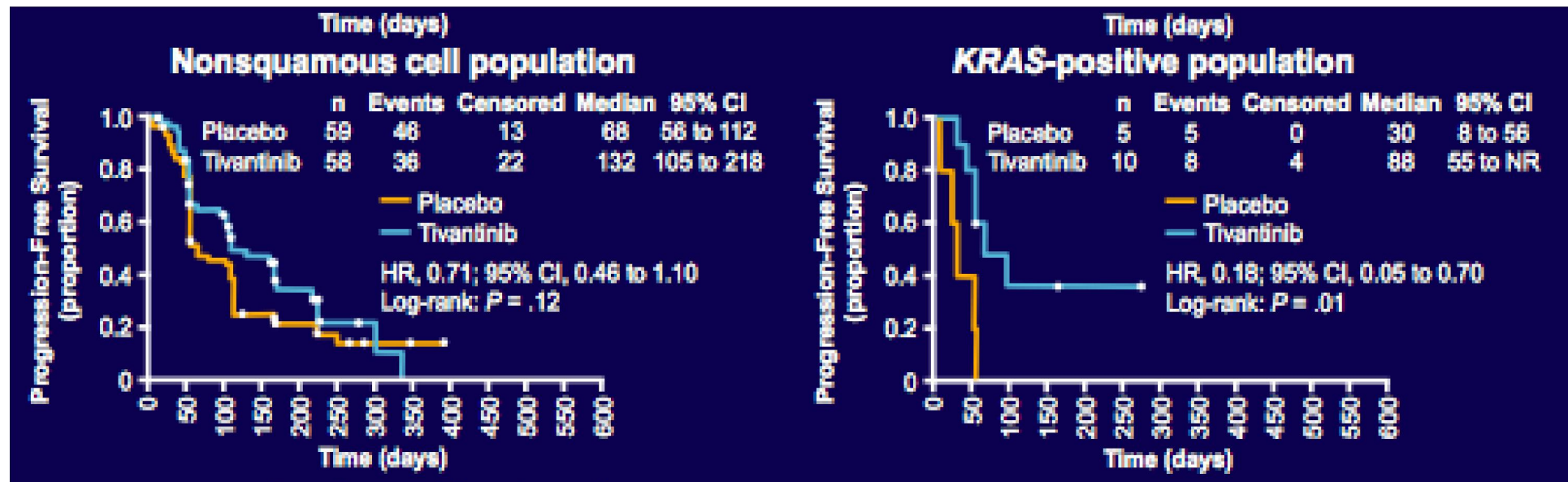
- Pequeña molécula selectiva
- Inhibidor del receptor TK de MET
- 2 fases II y 1 fase III



- Objetivo primario: PFS en población ITT
- Objetivos secundarios: PFS en subgrupos predefinidos (histología, perfil molecular, otras características pronósticas), OS, ORR, seguridad.

Sequist LV, et al. J Clin Oncol. 2011;29:3307-3315.

	<i>n</i>	Median PFS (months)		HR	CI 95%	<i>p</i>
		EP	ET			
ITT population	167	2.3	3.8	0.81	0.57–1.16	0.24
Non-SQCC histology	117	2.2	4.3	0.71	0.46–1.10	0.12



Tras ajustar por factores pronóstico, PFS en la población ITT fue significativamente mejor en la rama ET (HR = 0.68, *P* = 0.04).

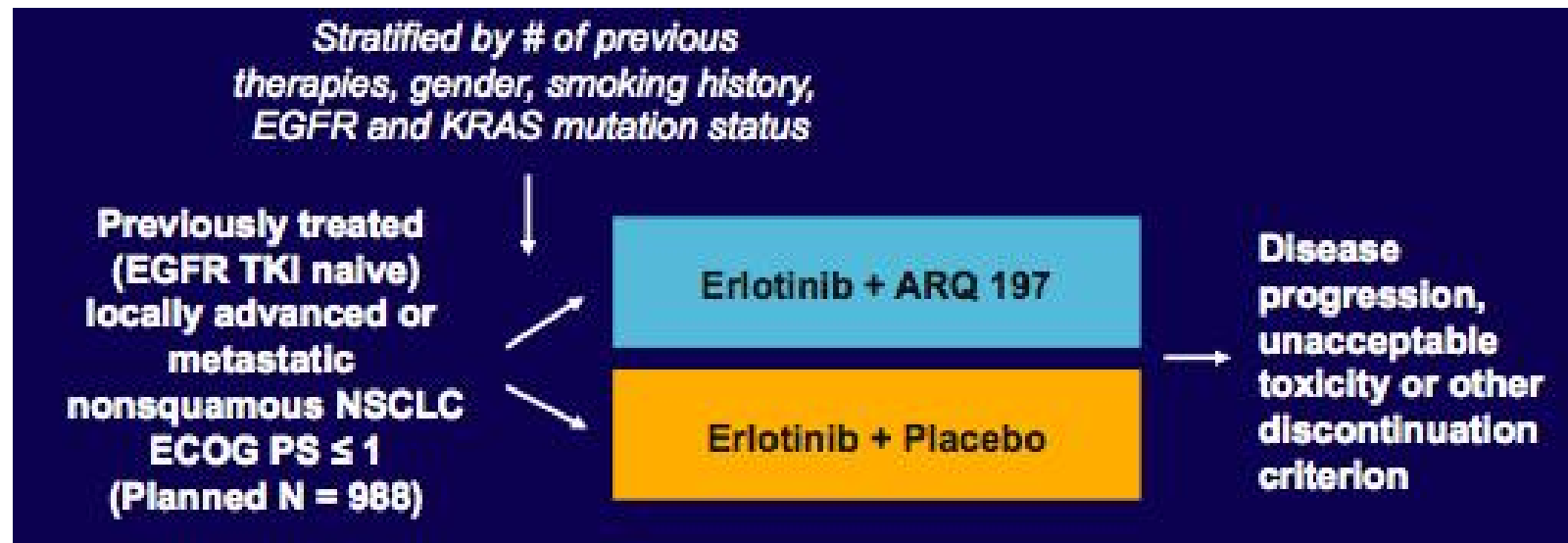
Aumento del tiempo para el desarrollo de nuevas metástasis.

Mejoría significativa en los subgrupos:

NSCLC no escamosos: PFS (HR = 0.61; *P* = 0.04)

K-RAS-mutados: PFS (2.9 vs 1.0 months; HR = 0.18; *P* = 0.01)

Fase III: MARQUEE Trial



Randomized phase III study to evaluate erlotinib plus tivantinib versus erlotinib plus placebo in previously treated, EGFR inhibitor-naïve non-squamous NSCLC patients [123]

	n	Median OS (months)	HR	CI 95%	p	Median PFS (months)	HR	CI 95%	p
<i>ITT population</i>									
Erlotinib + Tivantinib	526	8.5	0.98	0.84–1.15	0.81	3.6	0.74	0.64–0.85	<0.001
Erlotinib + Placebo	522	7.8				1.9			
<i>MET high IHC^b subgroup population</i>									
Erlotinib + Tivantinib	104	9.3	0.70	0.49–1.01	0.03	3.6	0.72	0.52–0.98	0.014
Erlotinib + Placebo	107	5.9				1.9			
<i>MET low IHC subgroup population</i>									
Erlotinib + Tivantinib	107	8.5	0.90	0.64–1.26	0.53	3.7	0.66	0.49–0.89	0.006
Erlotinib + Placebo	127	7.7				1.9			

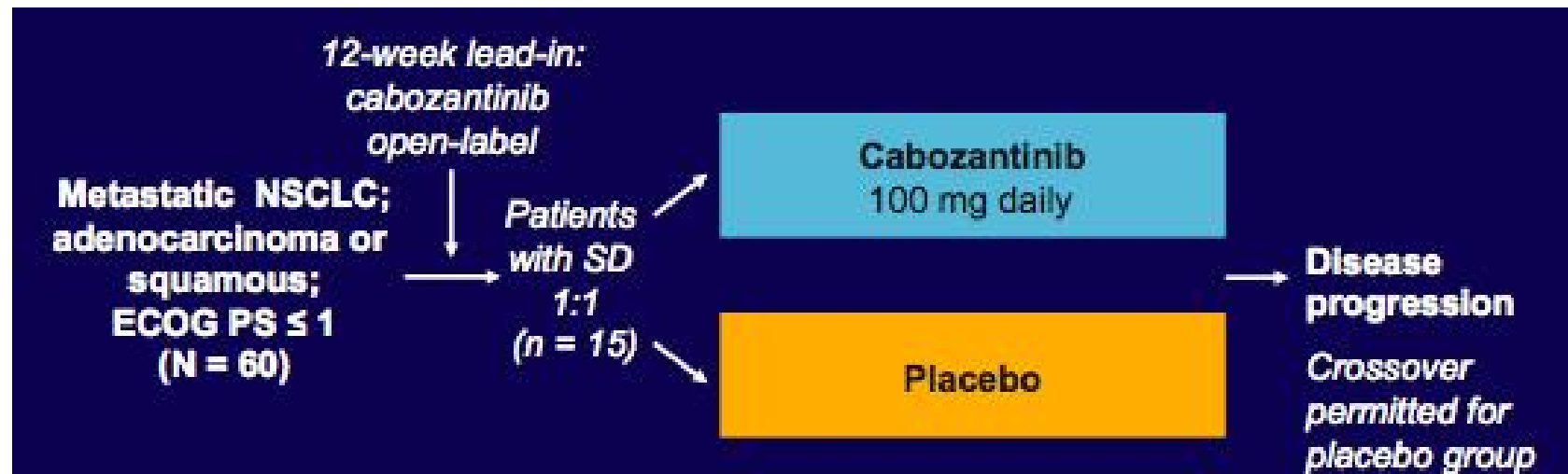
Datos preliminares parecían mejorar PFS.

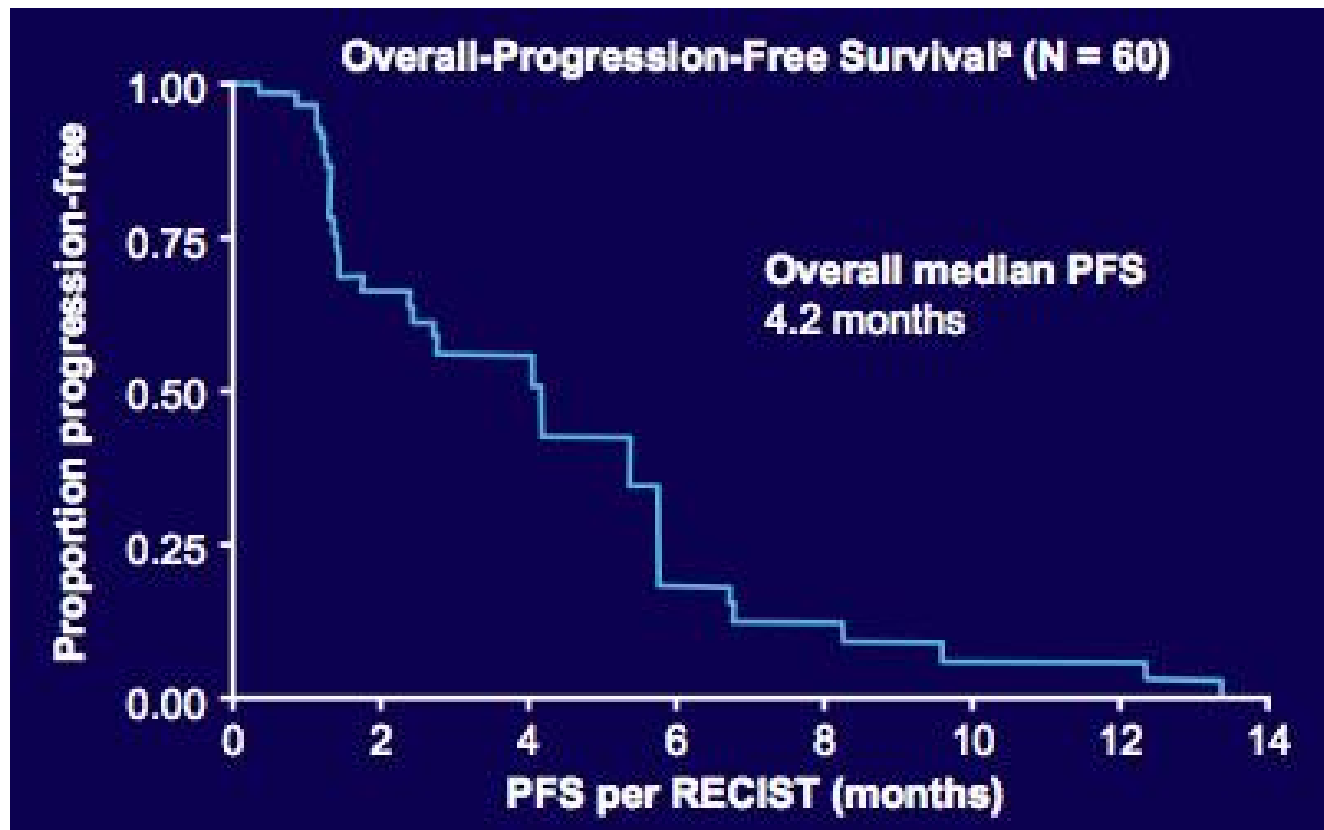
Objetivo primario de OS no alcanzado

Cerrado en 2012 por futilidad.

Cabozantinib

- Pequeña molécula *multitarget*
- Inhibidor kinasa competitivo con potente actividad contra MET y VEGFR2 (también RET, KIT, AXL, FLT3)
- Fase II de discontinuación
- 483 pacientes con diferentes neoplasias
- Objetivos: ORR, PFS





ORR: 13% (6/47 pacientes)

DCR: 40%

No diferencias en PFS (2.3 vs 2.4 meses)

AEs grado $\geq$ 3: Astenia, síndrome mano-pie, HTA

En estudio

Crizotinib:

- Inhibición de la señalización de MET en líneas celulares de cáncer de pulmón con amplificación de MET.
- Reporte de casos ALK-/MET+ con respuesta prolongada.
- Estudio de eficacia y seguridad (JCO 32:5s, 2014 (suppl; abstr 8001)

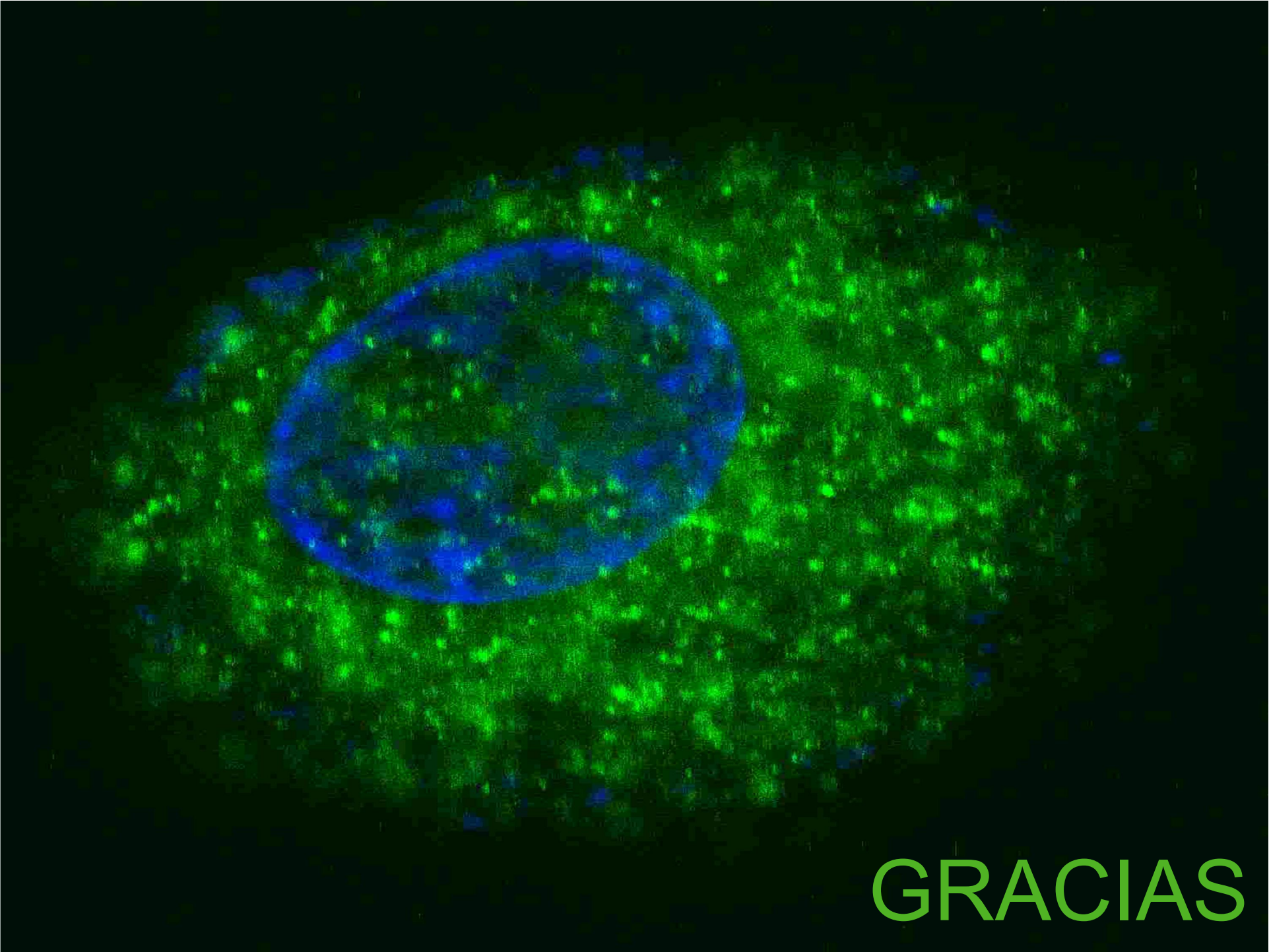
Amuvatinib (MP470):

- TKI multidiana que inhibe KIT, PDGFR y MET.
- Fase I ha demostrado que es seguro en combinación con otros fármacos quimioterápicos.
- Fase II en marcha para determinar su papel en SCLC.

1. Tanizaki J, et al. J Thorac Oncol. 2011;6:1624–1631.
2. O u SH, et al. J Thorac Oncol. 2011;6:942–946.

Conclusiones

- **MET es una diana molecular prometedora en NSCLC:**
 - Adenocarcinoma estadio IV, estadios precoces
 - Resistencia a EGFR TKI → tratamiento de combinación
- **Múltiples agentes anti MET en ensayos clínicos:**
 - Monoterapia y/o esquemas en combinación
 - Rol de la quimioterapia y otras modalidades de tratamiento
- **Definir el papel de los biomarcadores:**
 - Alteración con mayor predicción de respuesta (amplificación, mutación ...)

A microscopic image of a cell. The nucleus is a large, roughly circular structure on the left, stained with a blue dye. The cytoplasm is the surrounding area, filled with numerous small, bright green fluorescent spots. The background is dark.

GRACIAS