

Molekulární tumor board jako cesta k precizní medicině

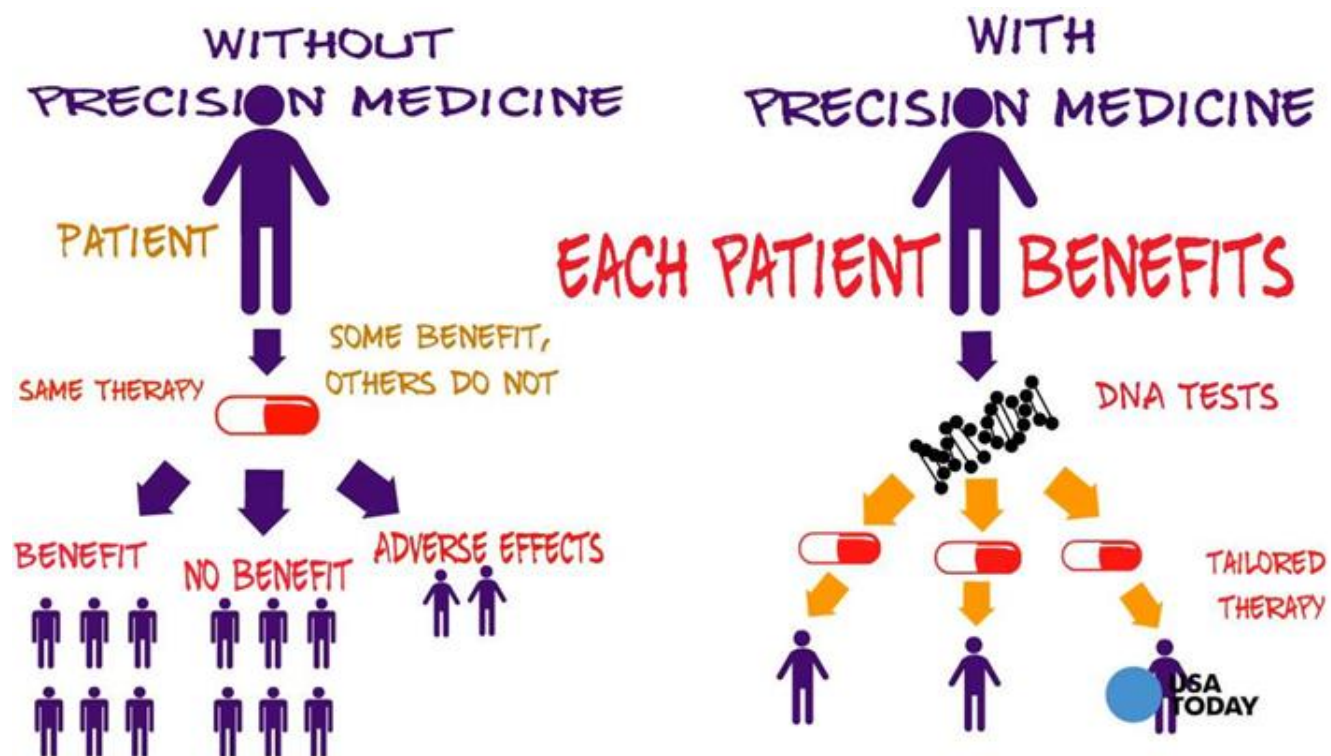
MUDr. Ludmila Křížová

Disclosure

- Prohlašuji, že v souvislosti s příspěvkem, jehož jsem autorem, jsem ve střetu zájmů s níže vypsányi společnostmi:
 - Eisai
 - Novartis
 - Bristol-Myers Squibb (BMS)
 - Merck
 - Ipsen

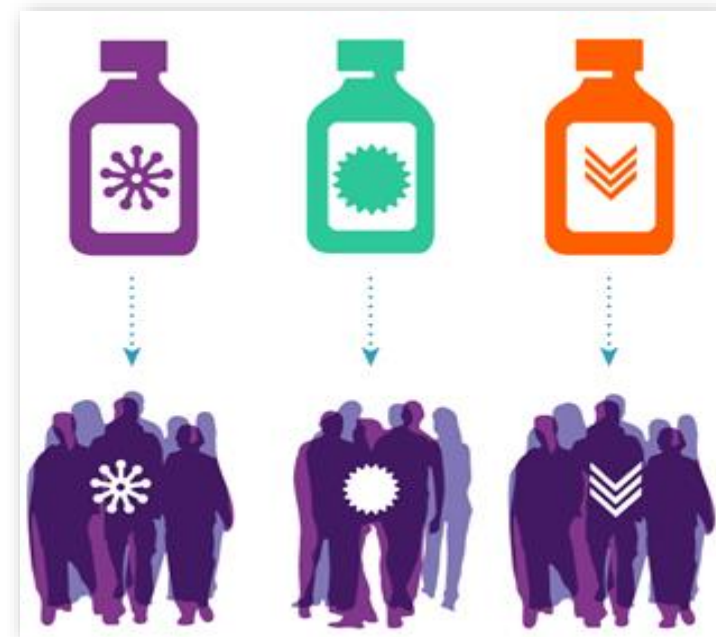
Precizní onkologie

- je přístup k pacientovi, který umožňuje lékaři vybrat léčbu, která na základě genetického znaků pacientovi nemoci bude s největší pravděpodobností fungovat.



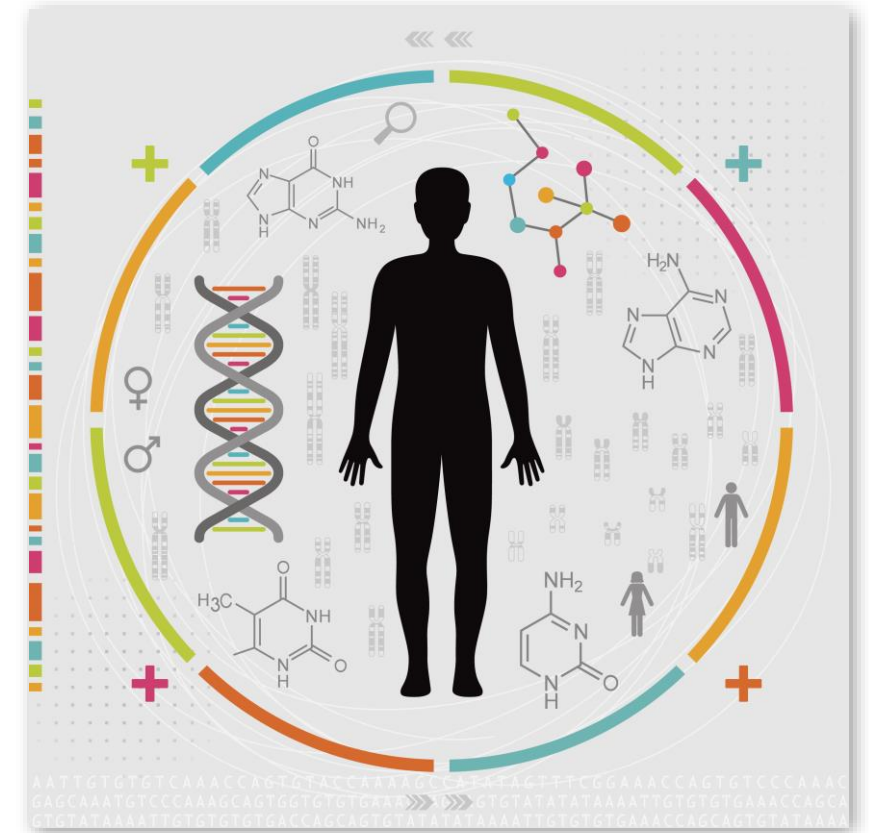
Generalizované solidní tumory

- 9% nese prediktivní biomarkery pro výběr cílené léčby dle současného standardu péče
- 27% nese genomové aberace, pro které existují přesvědčivé klinické důkazy podporující použití těchto změn jako prediktivních biomarkerů pro lékovou odpověď



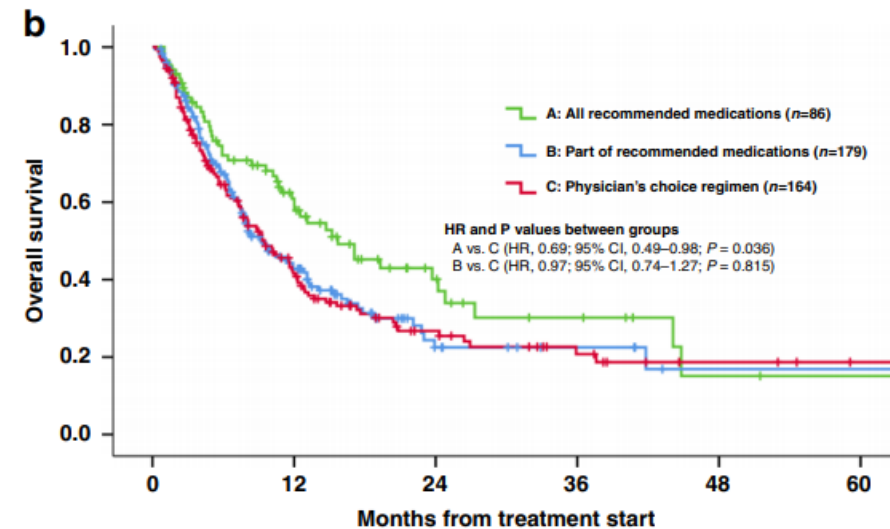
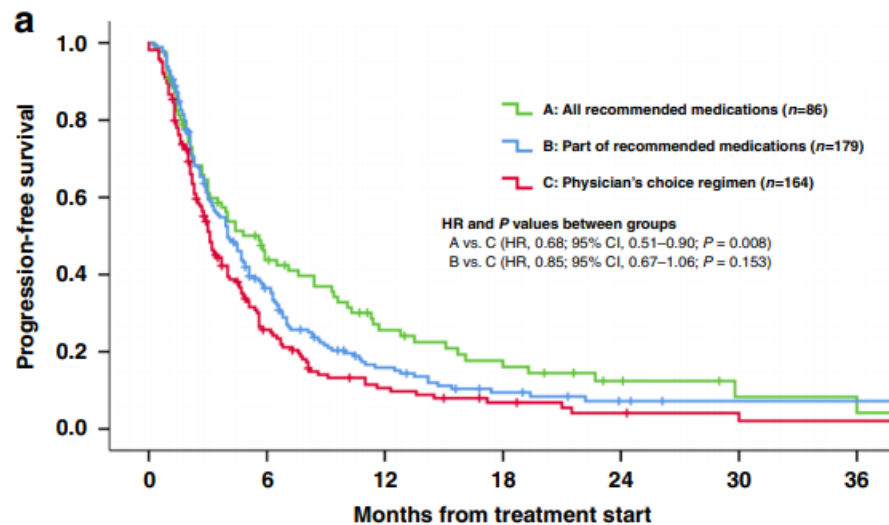
Molekulární tumor board

- Rychle rostoucí propast mezi klinickými znalostmi a genetickým potenciálem v péči o onkologické pacienty
- MTB - prostředek k řešení této nerovnosti
- Nejsou standardizované požadavky na kvalitu a pokyny



Kato et al.

- 286 rozhodnutí klinika versus 429 MTB
- 62% bylo doporučeno ≥ 1 možných léků
- pacienti, kteří dostávají režimy doporučené MTB (oproti volbě lékaře), měli výrazně delší PFS a OS



Molekulární tumor board VFN

- Klinický onkolog
- Patolog
- Molekulární genetik

Tumor molekulární board (TMB) 15.10.2020

Přítomní: prof. Dundr, prof. Petruželka, Dr. Špaček, Dr. Křížová, Dr. Hojný, Mgr. Hájková,
prim. Zimovjanová, Dr. Stružinská

Jméno pacienta a rodné číslo:

Epikríza nemoci:

Dg. karcinom intrahepatální žlučové cesty T2NXM1 (vstupně meta do retroperitonea se vztahem k pravé nadledvině - resekováno), dg. 11/19, klinické stádu IV, Grade 3
- štp. jaterní resekci celkem 2x 11/19 IKEM, choangiocelulární karcinom, metastazektomie, adrenalectomie
- adjuvantně CHMT 1 cyklus Capecitabine 3/20
- časná recidiva dle PET/CT 3/20
- od 12.5.20 chemoterapie cisPt + Gemcitabine á 14 dní

Výsledky molekulárně gen vyšetření:

výsledky NGS panelu, ústav patologie VFN:

1. TP53 (NM_001126112.2: c.107delC, p.Pro36fsTer8, frameshift mutace, frekvence 53%, pokrytí 522x) - dle databáze OncoKB s touto mutací není asociována žádná cílená léčba.
2. JAK2 (NM_004972.3: c.2714_2715dup, p.Leu905fsTer5, frameshift mutace, frekvence 44%, pokrytí 609x) - dle databáze OncoKB s protein zkracujícími mutacemi v onkogenu JAK2 není asociována cílená léčba.
 - a. (mutace V617F JAK2 je spojována s polycytémia vera, prim. trombocytémií, prim. myelofibrozou) - pacient hematologicky špatně toleruje CHMT??
3. PIK3CA (NM_006218.2: c.1624G>A, p.Glu542Lys, missense mutace, frekvence 43%, pokrytí 831x) - Dle databáze OncoKB jsou nádory nesoucí mutaci v genu PIK3CA asociovány s odpovědí na cílenou léčbu (schváleno FDA pro léčbu nádorů prsu - Alpelisib + Fulvestrant).

Závěr:

Při progresi karcinomu žlučových cest podat žádost na paragraf 16 o alpelisib při potvrzené pozitivitě PIK3CA.



Molekulární tumor board VFN

- Indikace molekulárně genetických vyšetření a jejich interpretace
- Dle výsledku indikace cílené terapie
- Celkem 8 boardů - 20 pacientů



Open Access Original research



Relevance of a molecular tumour board (MTB) for patients' enrolment in clinical trials: experience of the Institut Curie

Check for updates

Clémence Basse,¹ Claire Morel,¹ Marie Alt,¹ Marie Paule Sablin,¹ Coralie Franck,² Gaëlle Pierron,² Céline Callens,² Samia Melaabi,² Julien Masliah-Planchon,² Guillaume Bataillon,² Sophie Gardrat,² Marion Lavigne,² Benjamin Bonsang,² Pauline Vafard,¹ Elvire Pons Tostivint,¹ Coraline Dubot,¹ Delphine Loirat,¹ Miquelle Marous,¹ Romain Geiss,¹ Nathalie Clément,³ Gudrun Schleiermacher,³ Choumouss Kamoun,⁴ Elodie Girard,⁴ Maude Ardin,⁴ Camille Benoist,² Virginie Bernard,² Odette Mariani,² Roman Rouzier,^{4,5} Patricia Tresca,¹ Vincent Servois,⁶ Anne Vincent-Salomon,² Ivan Bieche,^{2,7} Christophe Le Tourneau,^{1,4,8} Maud Kamal¹

- 736pac./60% (442 pac.) mělo molekulárně genetické vyšetření
- u 47% (207) byla nalezena potenciálně targetabilní molekulární alterace
- 10% zařazeno do klinické studie nebo dostalo off-label terapii na základě výsledků TMB

Personalized Medicine in the Oncology Clinic: Implementation and Outcomes of the Johns Hopkins Molecular Tumor Board



W. Brian Dalton
Patrick M. Forde
Hyunseok Kang
Roisin M. Connolly
Vered Stearns
Christopher D. Gocke
James R. Ebleman
Jennifer Auilband
Dana Petry
Cindy Geoghegan
Antonio C. Wolff
David M. Loeb
Christine A. Pratlis
Christian F. Meyer
Eric S. Christenson
Shannon A. Slater
Jennifer Emsminger
Heather A. Parsons
Ben H. Park
Joab Lauring

Author affiliations and support information appear at the end of this article.

Purpose Tumor genomic profiling for personalized oncology therapy is being widely applied in clinical practice even as it is being evaluated more formally in clinical trials. Given the complexities of genomic data and its application to clinical use, molecular tumor boards with diverse expertise can provide guidance to oncologists and patients seeking to implement personalized genetically targeted therapy in practice.

Methods A multidisciplinary molecular tumor board reviewed tumor molecular profiling reports from consecutive referrals at the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins over a 3-year period. The tumor board weighed evidence for actionability of genomic alterations identified by molecular profiling and provided recommendations including US Food and Drug Administration–approved drug therapy, clinical trials of matched targeted therapy, off-label use of such therapy, and additional tumor or germline genetic testing.

Results One hundred fifty-five patients were reviewed. Actionable genomic alterations were identified in 132 patients (85%). Off-label therapies were recommended in 37 patients (24%). Eleven patients were treated off-label, and 13 patients were enrolled onto clinical trials of matched targeted therapies. Median progression-free survival of patients treated with matched therapies was 5 months (95% CI, 2.9 months to not reached), and the progression-free survival probability at 6 months was 43% (95% CI, 26% to 71%). Lack of locally available clinical trials was the major limitation on clinical actionability of tumor profiling reports.

Conclusion The molecular tumor board recommended off-label targeted therapies for a quarter of all patients reviewed. Outcomes were heterogeneous, although 43% of patients receiving genomically matched therapy derived clinical benefit lasting at least 6 months. Until more data become available from precision oncology trials, molecular tumor boards can help guide appropriate use of tumor molecular testing to direct therapy.

Presc Oncol 00. © 2017 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

The advent of low-cost, next-generation DNA sequencing (NGS) technologies has led to an

ClinicalTrials.gov identifier: NCT02465060 and the ASCO Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR; ClinicalTrials.gov identifier: NCT02693333) trials aim to identify genomic

- 155 pac.
- u 85% (132) nalezena targetabilní mutace
- u 24% byla doporučena off-label terapie
- 15% - 13 pacientů klinická studie + 11 off-label terapie
- PFS 5 měsíců



Annals of Oncology

Volume 28, Issue 12, December 2017, Pages 3070-3075



Original articles
Oncology practice

Molecular Tumor Boards: current practice and future needs

D.L. van der Velden¹, C.M.L. van Herpen², H.W.M. van Laarhoven³, E.F. Smit⁴, H.J.M. Groen⁵, S.M. Willems⁶, P.M. Nederlof⁷, M.H.G. Langenberg⁸, E. Cuppen⁹, S. Sleijfer¹⁰, N. Steeghs¹¹, E.E. Voest^{1,2}

- 895 pac.
- u 20% byla doporučena terapie na základě molekulárních vyšetření
- 7% (62pac.) klinická studie

1.

- léky jsou často nepřístupné kvůli absenci úhrady nad rámec jejich určené indikace (klinické studie nebo časné přístupové programy)
- Nutné je vytvoření infrastruktury pro zjednodušení přístupu pacientů k lékům odpovídajícím jejich genomickému profilu
- Regulační orgány a zdravotní pojištění musí předefinovat své fungování ve světě precizní medicíny, ve kterém se nemohou odkazovat na standardizovaná doporučení, protože každý pacient je jedinečný



2.

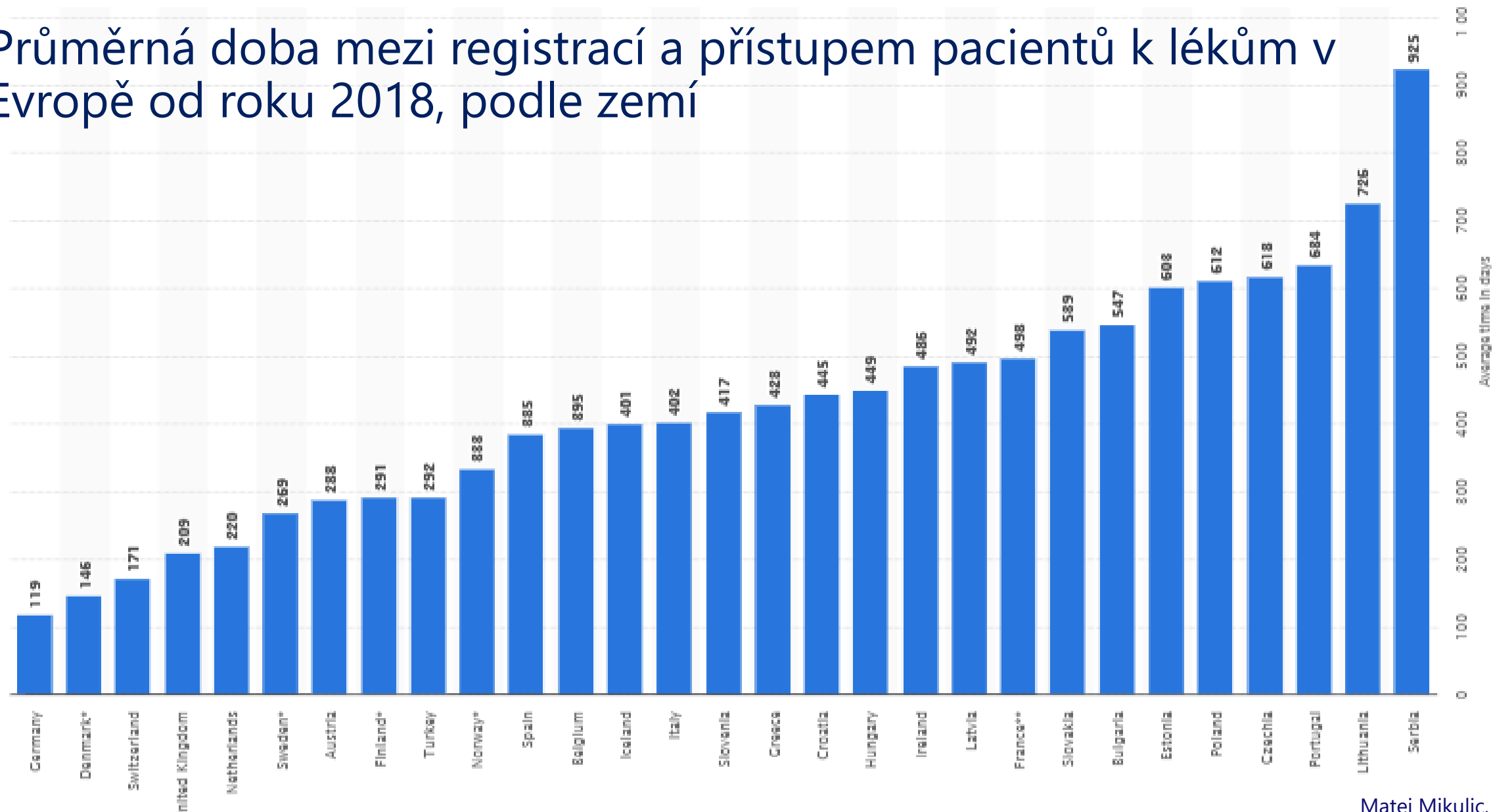
- systematické mapování úspěšných a neúspěšných indikací molekulární léčby teprve začalo
- třeba pokračovat ve sběru dat spojujících biomarkery s typem léčiva nebo tkáně, aby se rozšířil počet pacientů, u nichž lze molekulární profil spojit s potenciálně účinným léčivem
- je třeba zveřejňovat tato data, aby bylo zajištěno, že všechny MTB budou dobře informovány a budou aktuální



3.

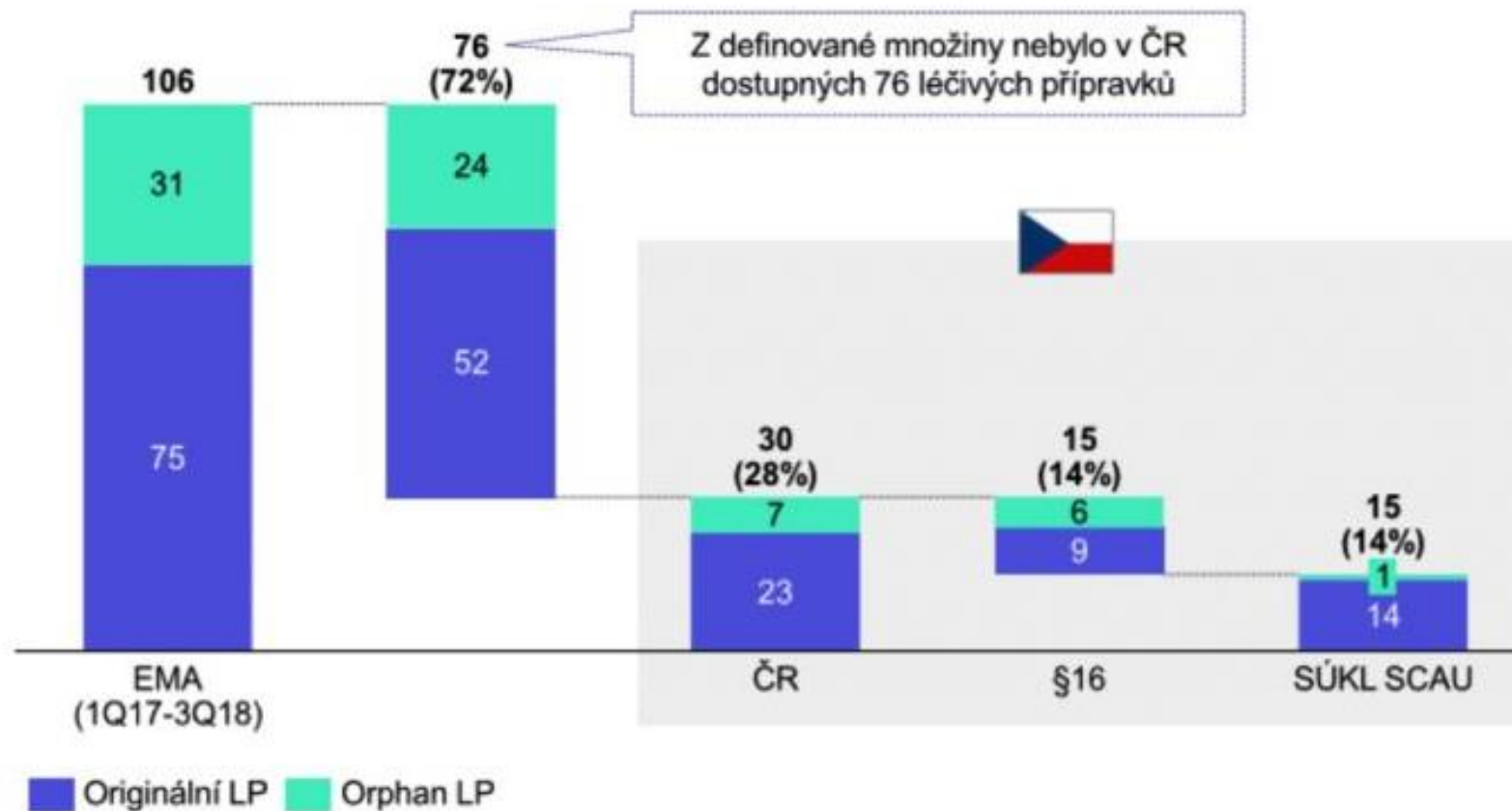
- je pravděpodobné, že budoucí MTB budou stále více vystaveny novým technikám molekulárního profilování (například vysoce dimenzionální charakterizace imunitního infiltrátu nebo funkční experimenty s organoidy a / nebo imunitními buňkami)

Průměrná doba mezi registrací a přístupem pacientů k lékům v Evropě od roku 2018, podle zemí





V období od 1Q 2017 do 3Q 2018 bylo Evropskou lékovou agenturou zaregistrováno celkem 106 léčivých přípravků (LP). 14 % z těchto LP získalo v ČR úhradu, stejný počet byl hrazen skrze §16



POZNÁMKA: analýza neuvažuje biosimilars a centrálně registrovaná generika.



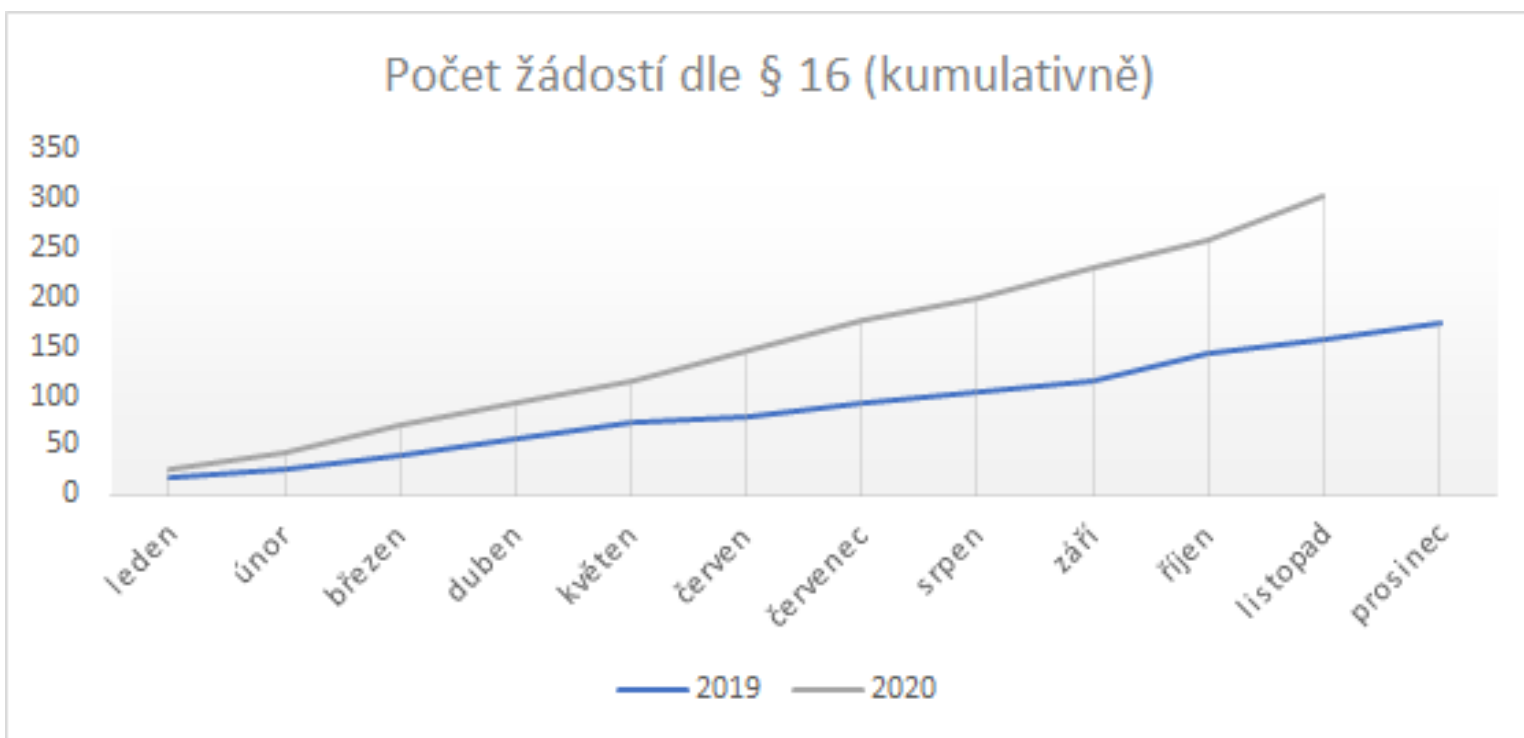
Počet žádostí o nestandardní úhradu léčby a související vynaložené náklady

	Rok 2013	Rok 2016	Srovnání 2013/2016
Počet žádostí	7 167	14 039	+95,9 %
Schváleno žádostí	6 099	12 649	+107,4 %
Související výdaje	297 mil. Kč	1 mld. 13 mil. Kč	+241,1 %



Počet evidovaných žádostí onkologické kliniky VFN jdoucích přes § 16 za období 2019 - 2020 po měsících

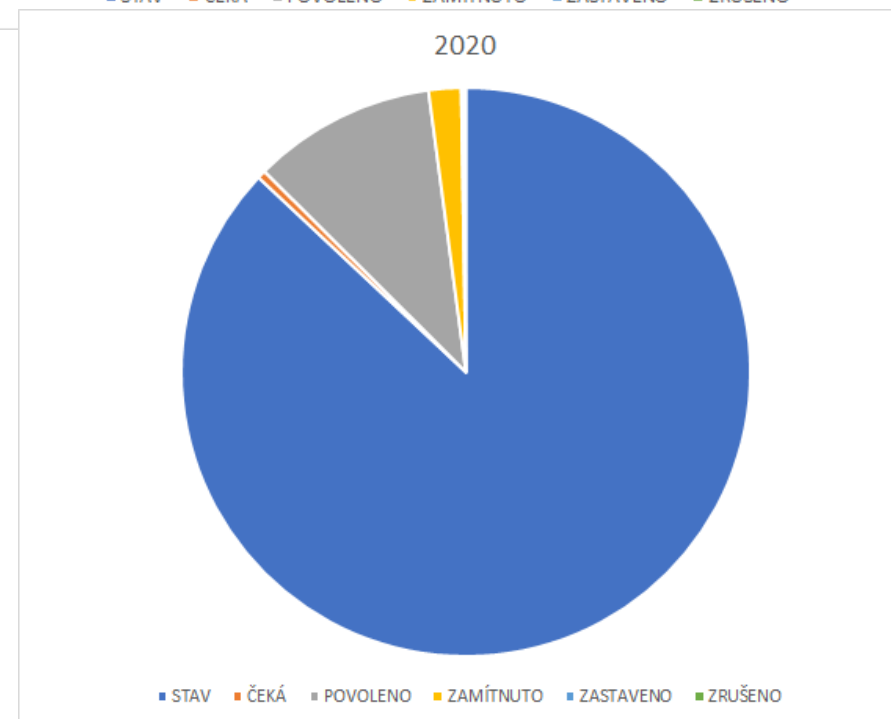
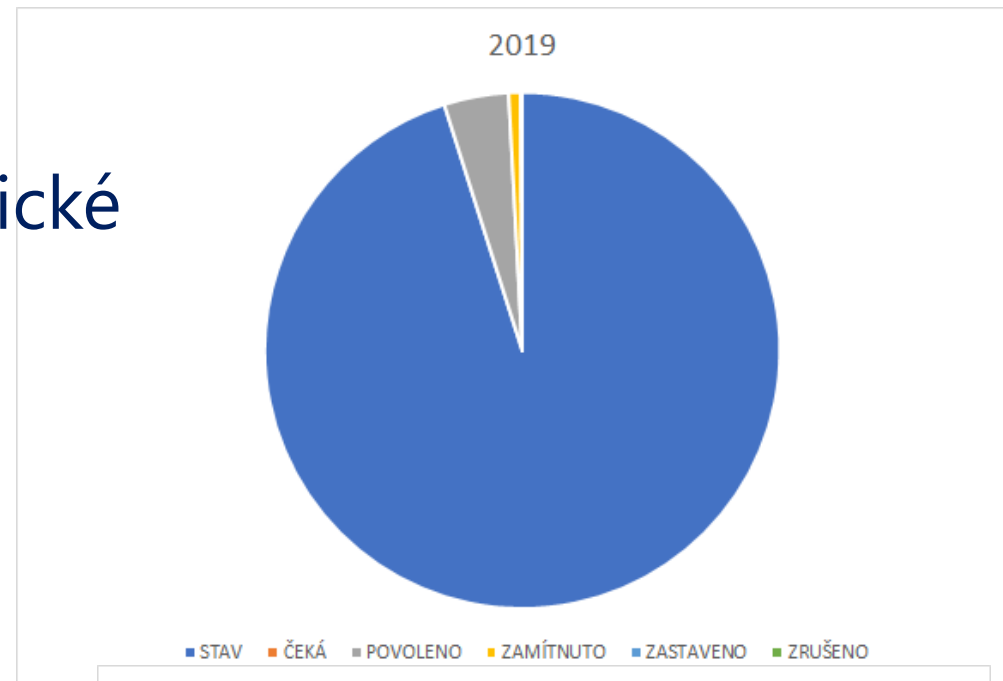
měsíc	2019	2020
leden	18	26
únor	27	43
březen	40	71
duben	57	92
květen	73	115
červen	80	145
červenec	94	178
srpen	104	199
září	115	229
říjen	142	258
listopad	157	302
prosinec	175	



Počet evidovaných žádostí onkologické kliniky VFN jdoucích přes § 16

STAV	2019	2020
ČEKÁ		11
POVOLENO	86	242
ZAMÍTNUTO	16	43
ZASTAVENO	1	3
ZRUŠENO	1	3

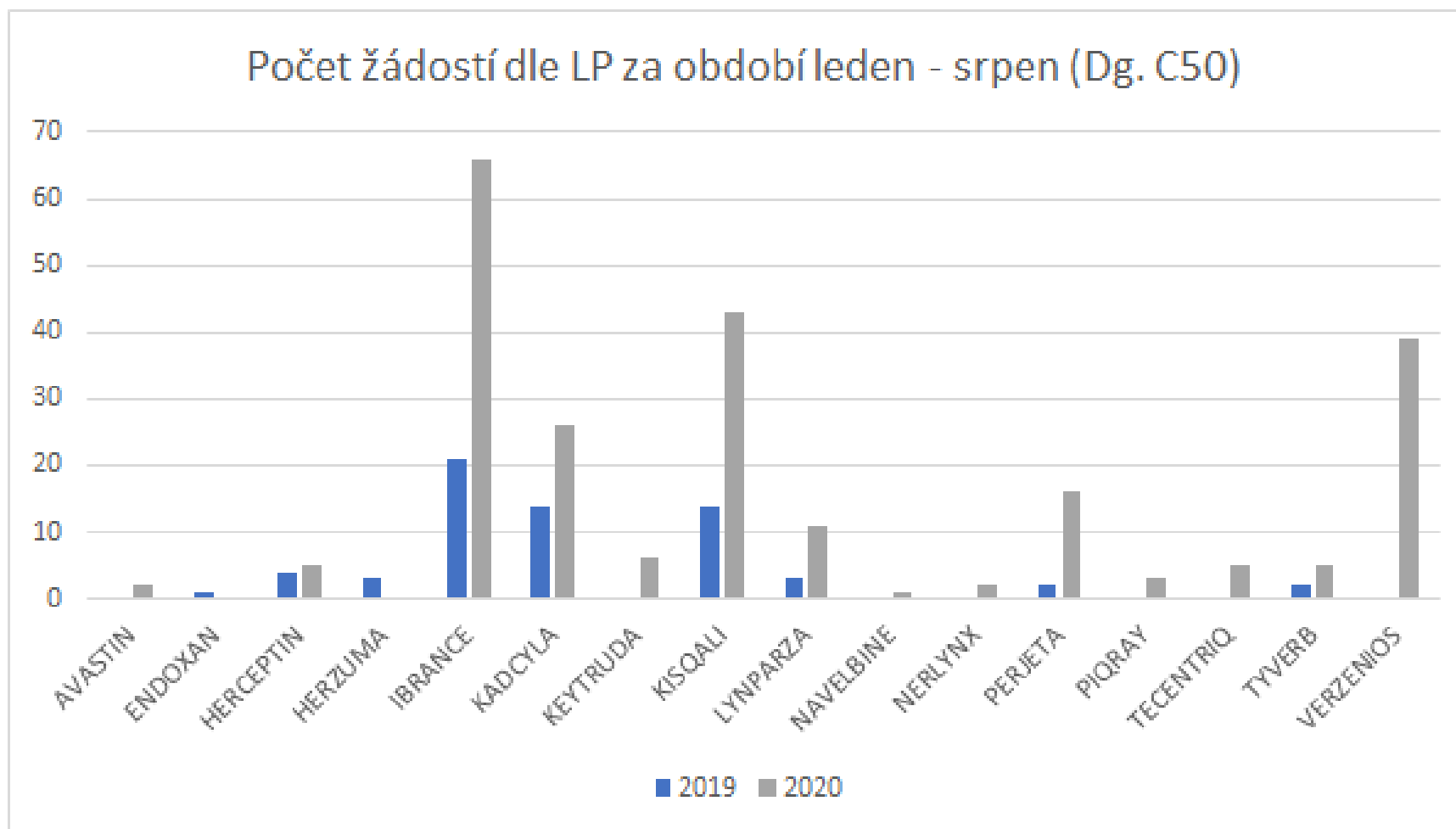
	2019	2020
Počet unikátů	93	152



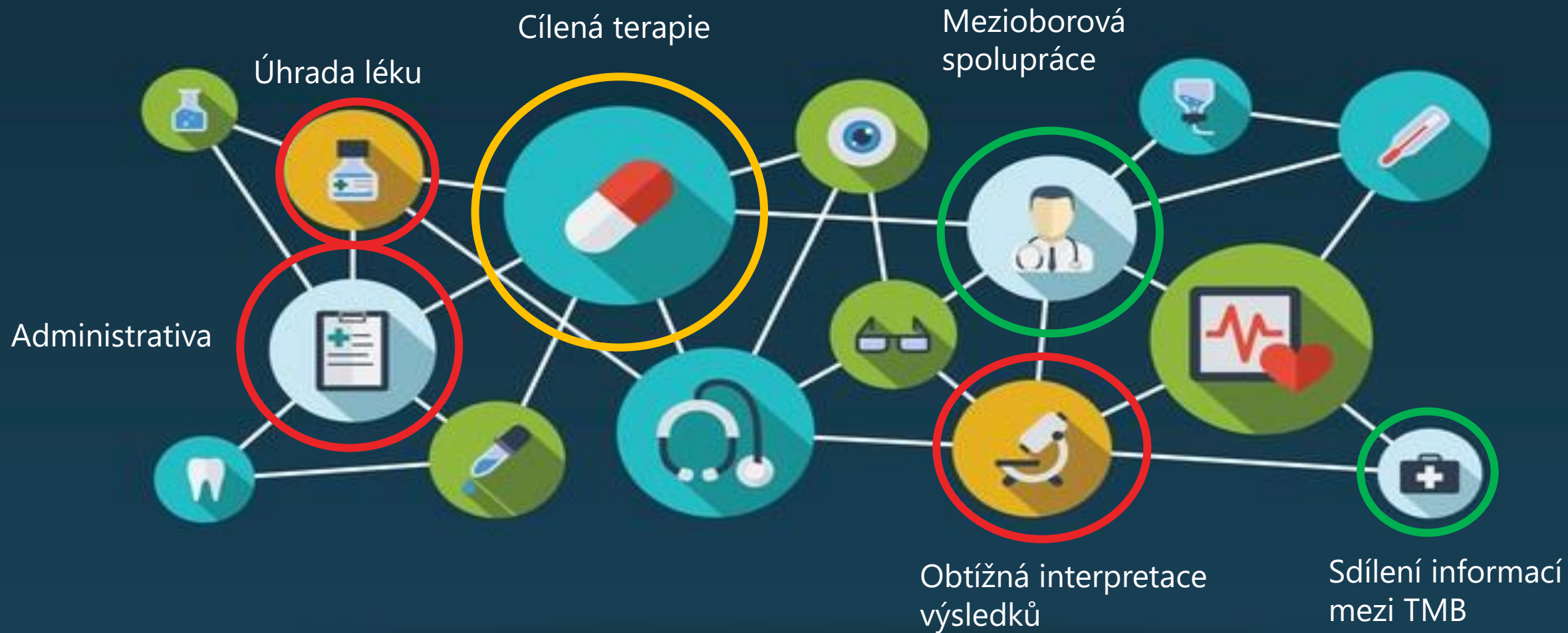


Název základní Dg.	2019	2020
C01 - Zhoubný novotvar kořene jazyka	2	0
C02 - Zhoubný novotvar jiných a neurčených částí jazyka		5
C03 - Zhoubný novotvar dásně	1	0
C04 - Zhoubný novotvar ústní spodiny		1
C06 - Zhoubný novotvar jiných a neurčených částí úst	2	0
C13 - Zhoubný novotvar hrtanové části hltanu		1
C15 - Zhoubný novotvar jícnu	4	2
C16 - Zhoubný novotvar žaludku		2
C17 - Zhoubný novotvar tenkého střeva		2
C18 - Zhoubný novotvar tlustého střeva	3	2
C19 - Zhoubný novotvar rektosigmoideálního spojení	1	1
C20 - Zhoubný novotvar konečníku		3
C22 - Zhoubný novotvar řiti a řitního kanálu		2
C25 - Zhoubný novotvar slinivky břišní	4	5
C34 - Zhoubný novotvar průdušky a plíce	2	21
C37 - Zhoubný novotvar brzlíku	3	0
C43 - Zhoubný melanom kůže	2	0
C44 - Jiný zhoubný novotvar kůže		2
C48 - Zhoubný novotvar retroperitonea a peritonea	1	0
C49 - Zhoubný novotvar jiné pojivové a měkké tkáně	1	1
C50 - Zhoubný novotvar prsu	64	230
C56 - Zhoubný novotvar vaječníku	1	0
C61 - Zhoubný novotvar předstojné žlázy	2	4
C64 - Zhoubný novotvar ledviny mimo pánevku	4	6
C65 - Zhoubný novotvar ledvinové pánevičky		1
C67 - Zhoubný novotvar močového měchýře	4	5
C69 - Zhoubný novotvar oka a očních adnex	3	5
C75 - Zhoubný novotvar jiných žláz s vnitřní sekrecí a příbuzných struktur		1

Počet evidovaných žádostí onkologické kliniky VFN jdoucích přes § 16 dle žádaných LP za období



Závěr





**VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE**



**1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA**
Univerzita Karlova

Děkuji za pozornost