

Využití metody next generation sequencing (NGS) u karcinomu plic - pohled klinika

Jana Skříčková

Klinika nemocí plicních a tuberkulózy Lékařské fakulty Masarykovy univerzity
a Fakultní nemocnice Brno

Většina nádorů plic je diagnostikována v pokročilých stádiích - stadiu III a IV

**NSCLC činí 85–90 % všech
nádorů plic¹**

10–15% SCLC

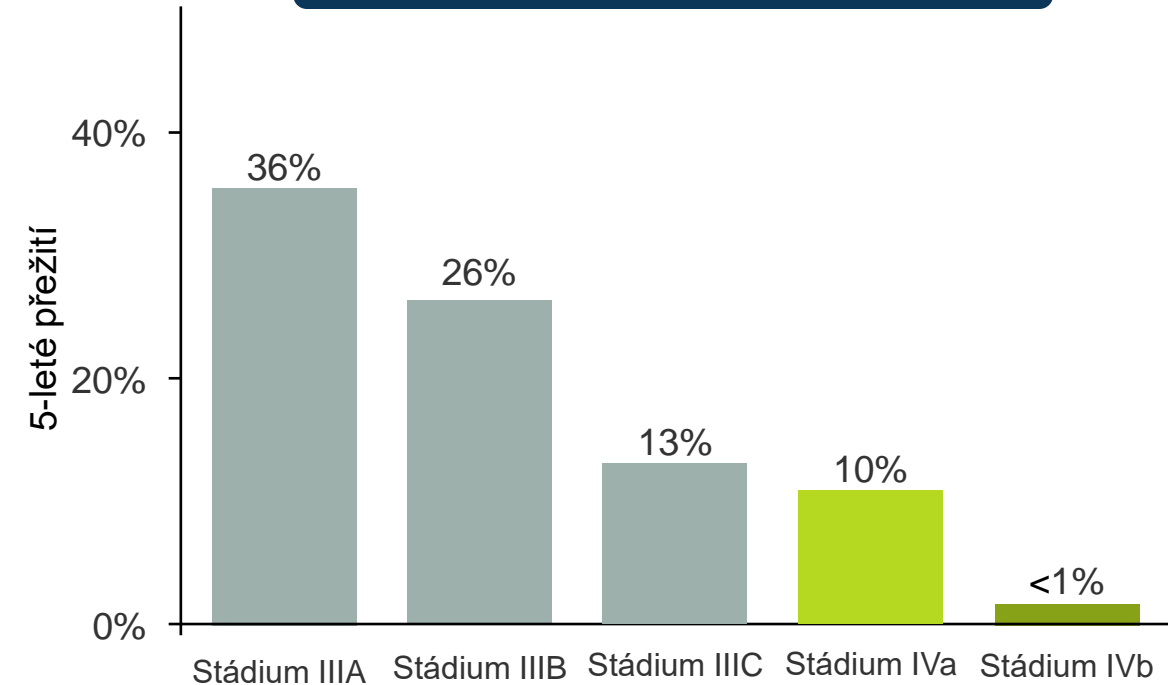
NSCLC je dále členěno na skvamózní
a neskvamózní karcinom (nejčastěji:
adenokarcinom, velkobuněčný
karcinom)

**25–40 % je diagnostikováno jako lokálně pokročilé
onemocnění - stádium III²⁻⁷**

**Přibližně 30 % pacientů je diagnostikováno jako
stádium III neresekabilní⁴**

**49–53 % pacientů přichází s metastatickým
onemocněním⁸**

**5-leté přežití pro stádium IV
NSCLC^{7, *}**



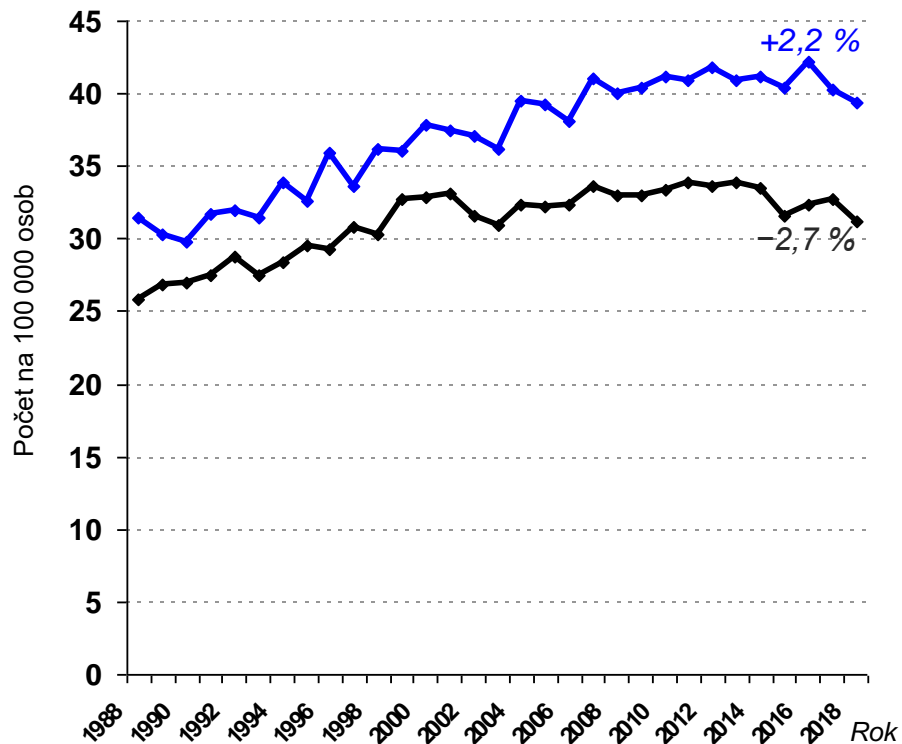
NSCLC = non-small cell lung cancer-nemalobuněčný karcinom plic; SCLC = small cell lung cancer-malobuněčný karcinom plic

*Včetně jedinců, kteří zemřou z jiných než onkologických příčin.

1. Research UK. Lung Cancer Risk Factors. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer/incidence#collapseFour>; 2. Aupérin A, et al. *J Clin Oncol*. 2010;28:2181–2190; 3. Provencio M, et al. *J Thorac Dis*. 2011;3:197–204; 4. Scorsetti M, et al. *Radiat Oncol*. 2010;5:94–102; 5. Fournel P, et al. *J Clin Oncol*. 2005;23:5910–5917; 6. Johnson DH. *Chest*. 2000;117:123S–126S; 7. American Cancer Society. NSCLC survival rates by stage. <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>; 8. Cancer Research UK. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/lung-cancer/incidence#heading-Three>.

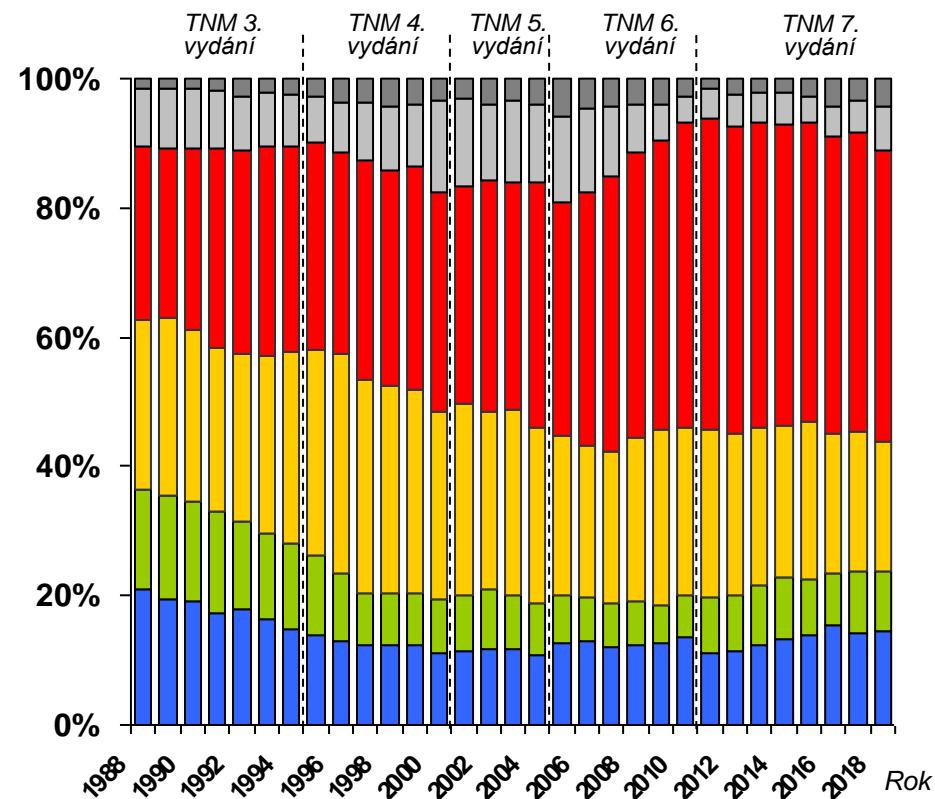
Česká republika - epidemiologie nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) v časovém trendu (1988 – 2018)

Vývoj incidence a mortality



◆ incidence ◆ mortalita
 %: trend růstu mezi roky 2008–2018

Vývoj záchytu stadií onemocnění

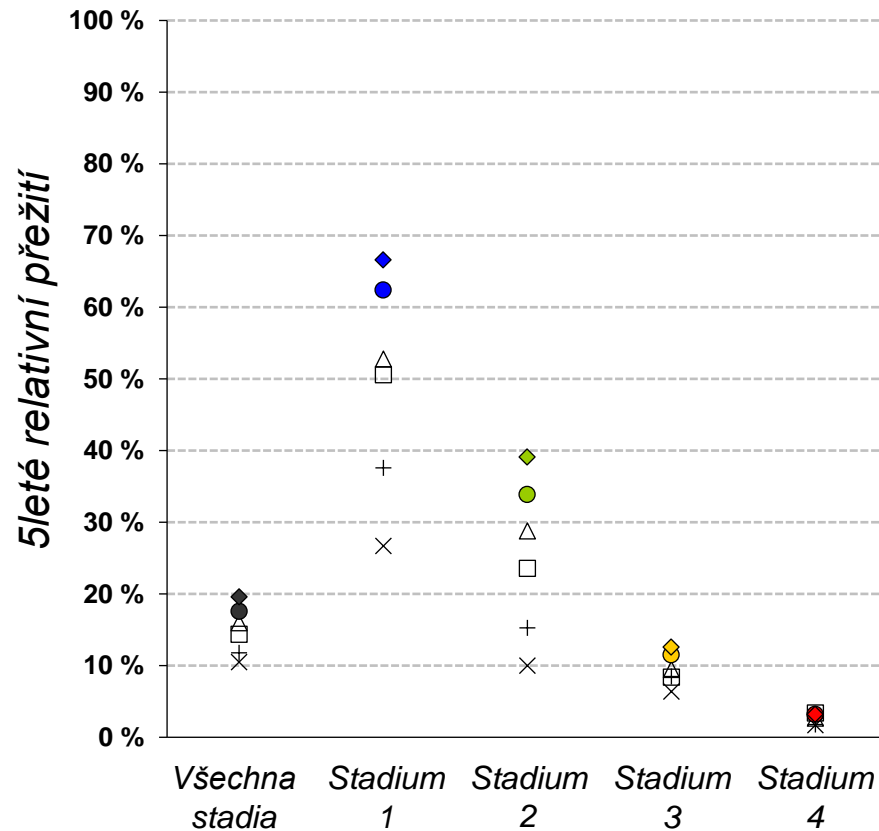


Stadium onemocnění:
■ 1 ■ 2 ■ 3 ■ 4 ■ neznámo - objektivní příčiny ■ neuvedeno - neúplný záznam

Česká republika - 5leté relativní přežití: léčení pacienti s nemalobuněčným karcinomem plic

Léčení pacienti = pacienti s proběhlou primární protinádorovou léčbou dle dat NOR.

Nemalobuněčný karcinom plic (C34: NSCLC)



◇ Analýza periody 2013–2016	○ Kohortní analýza 2009–2012
△ Kohortní analýza 2005–2008	□ Kohortní analýza 2000–2004
+ Kohortní analýza 1995–1999	× Kohortní analýza 1990–1994

	Kohortní analýza 1990–1994	Kohortní analýza 1995–1999	Kohortní analýza 2000–2004	Kohortní analýza 2005–2008	Kohortní analýza 2009–2012	Analýza periody 2013–2016
Stadium 1	26,7 %	37,6 %	50,6 %	52,8 %	62,4 %	66,6 %
Stadium 2	10,0 %	15,3 %	23,6 %	28,8 %	33,9 %	39,1 %
Stadium 3	6,4 %	8,5 %	8,4 %	9,5 %	11,5 %	12,6 %
Stadium 4	1,7 %	1,8 %	3,4 %	2,7 %	3,2 %	3,2 %
Celkem	10,5 %	11,8 %	14,4 %	16,0 %	17,6 %	19,6 %

Uváděné hodnoty 5letého přežití jsou věkově **standardizovány**.

Vývoj léčebných možností stadia IV NSCLC v posledních desetiletích

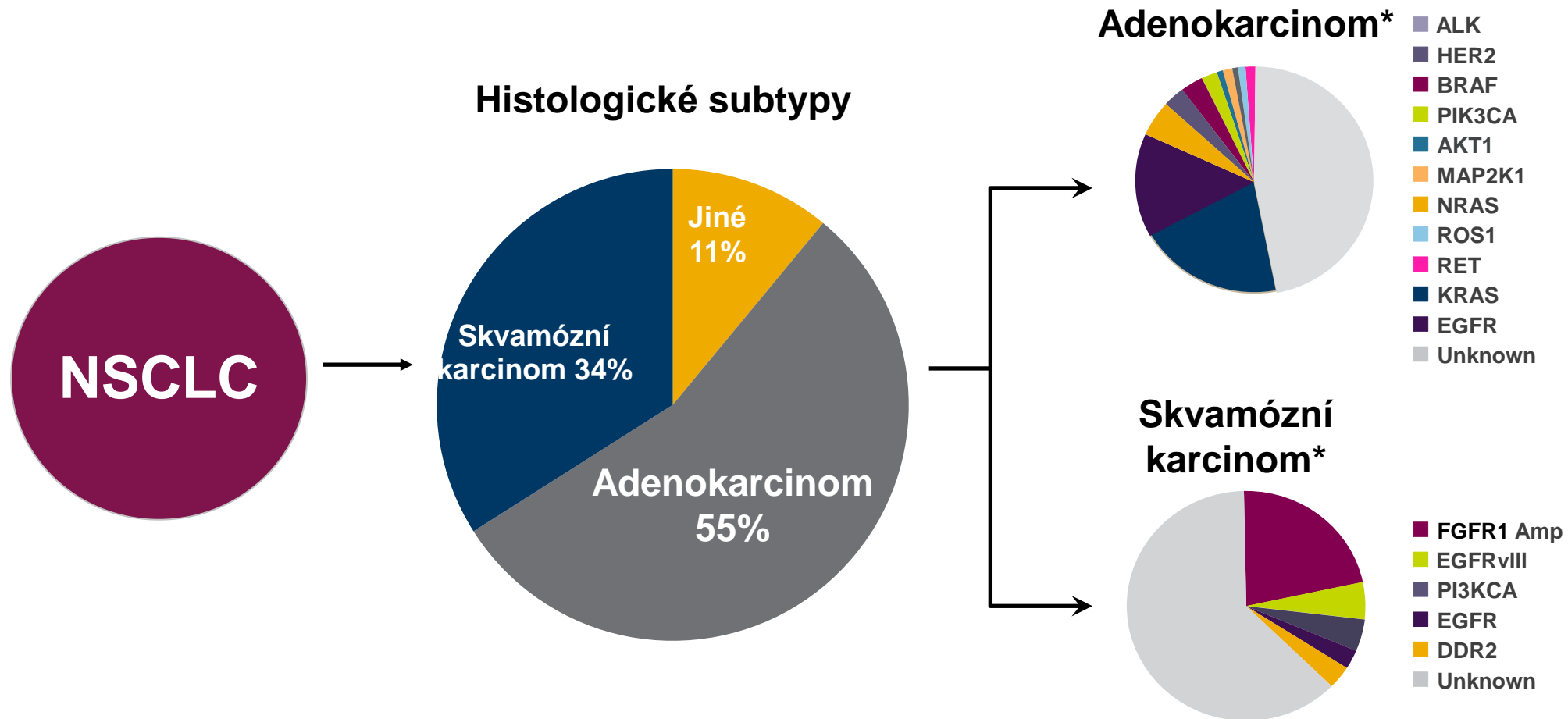
- Léčba stadia IV NSCLC je zaměřena na prodloužení délky života a kvality života, často za použití systémové cílené léčby, pokud jsou přítomny vhodné molekulárně-genetické znaky
- Více než 50% neskvamózních NSCLC nese mutace ovlivnitelné cílenou léčbou
- **Doporučené postupy pro léčbu stadia IV NSCLC doporučují v případě definovaných prediktorů cílenou léčbu, imunoterapii nebo případně chemoterapii založenou na platině**



NSCLC = nemalobuněčný karcinom plic

Nemalobuněčný karcinom plic (cca 80 % všech karcinomů plic)

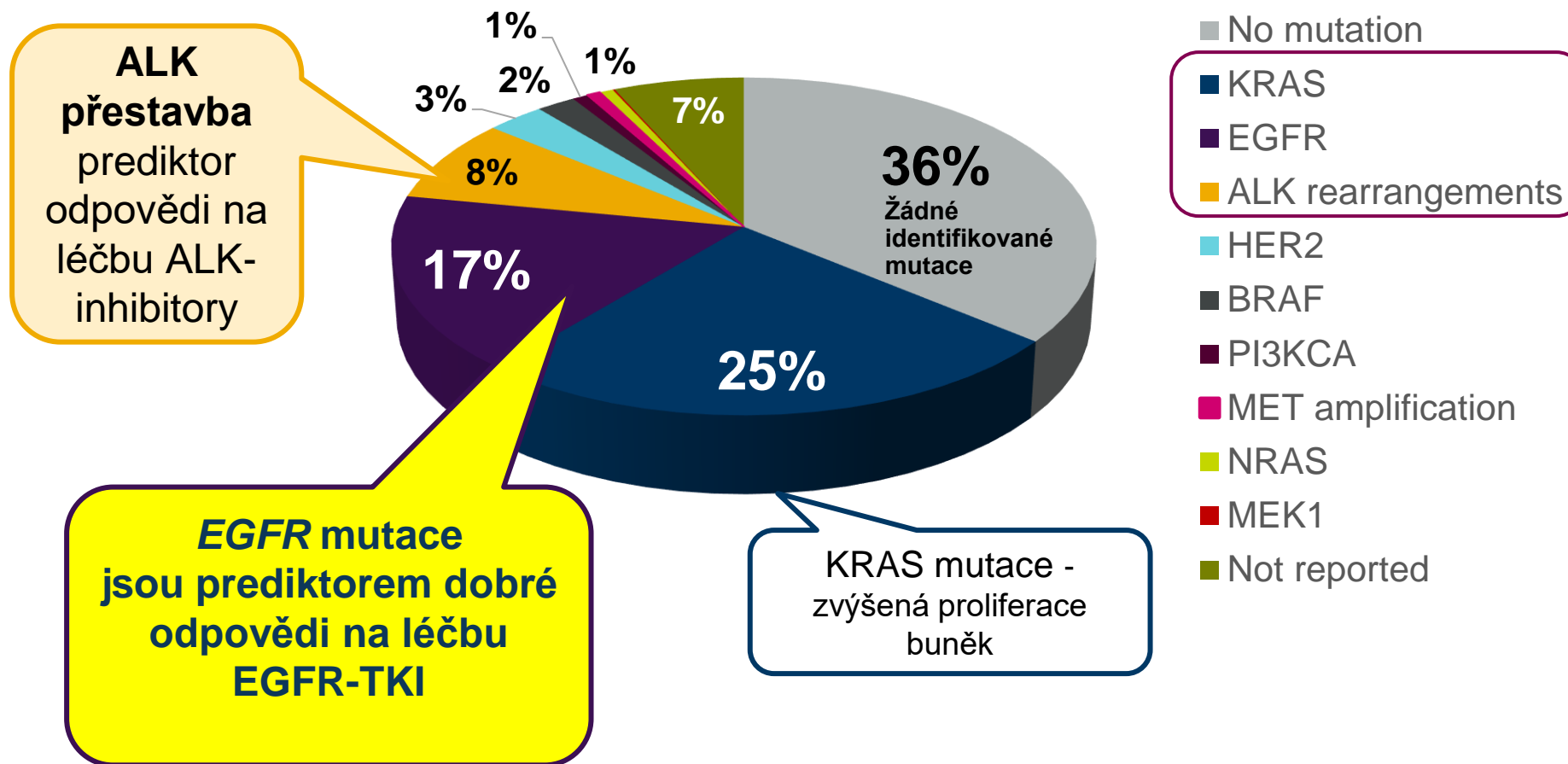
Histologické členění a molekulárně-genetické subtypy



AKT, proteinová kináza B; ALK, kináza anaplastického lymfomu; Amp, amplifikace; BRAF, serin-treoninová kináza typu B; DDR2, receptorová tyrozinová kináza typu 2; FGFR, receptor pro fibroblastový růstový faktor; HER2, receptor pro lidský epidermální růstový faktor typu 2; KRAS, plasmatická tyrozinová kináza; MAP2K1 mitogenem aktivovaná proteinová kináza typu 1; NRAS, plasmatická tyrozinová kináza; PIK3CA, katalytická podjednotka alfa -4,5-difosfát 3-kinázy; RET, receptorová tyrozinová kináza; ROS1, receptorová tyrozinová kináza.

Adenokarcinom

- více než 50 % nese identifikovatelné mutace



AKT, proteinová kináza B; ALK, kináza anaplastického lymfomu; Amp, amplifikace; BRAF, serin-treoninová kináza typu B; DDR2, receptorová tyrozinová kináza typu 2; FGFR, receptor pro fibroblastový růstový faktor; HER2, receptor pro lidský epidermální růstový faktor typu 2; KRAS, plasmatická tyrozinová kináza; MAP2K1 mitogenem aktivovaná proteinová kináza typu 1; NRAS, plasmatická tyrozinová kináza; PI3KCA, katalytická podjednotka alfa -4,5-difosfát 3-kinázy; RET, receptorová tyrozinová kináza; ROS1, receptorová tyrozinová kináza.

Řídící mutace NSCLC

***EGFR* mutation positive (eg, exon 19 deletion or L858R)**

***EGFR* exon 20 insertion mutation positive**

***KRAS G12C* mutation positive** →

***ALK* rearrangement positive**

***ROS1* rearrangement positive**

***BRAF V600E* mutation positive**

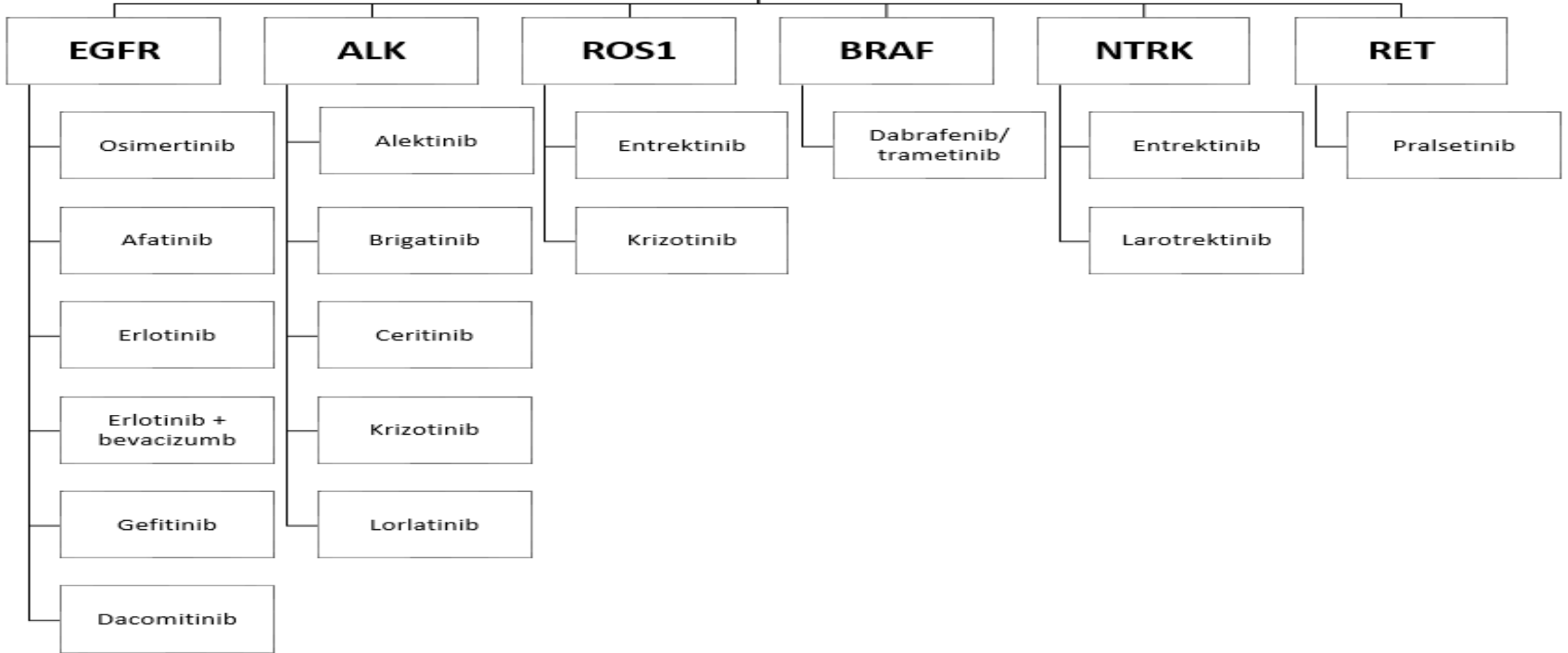
***NTRK1/2/3* gene fusion positive**

***MET*ex14 skipping mutation positive**

***RET* rearrangement positive**

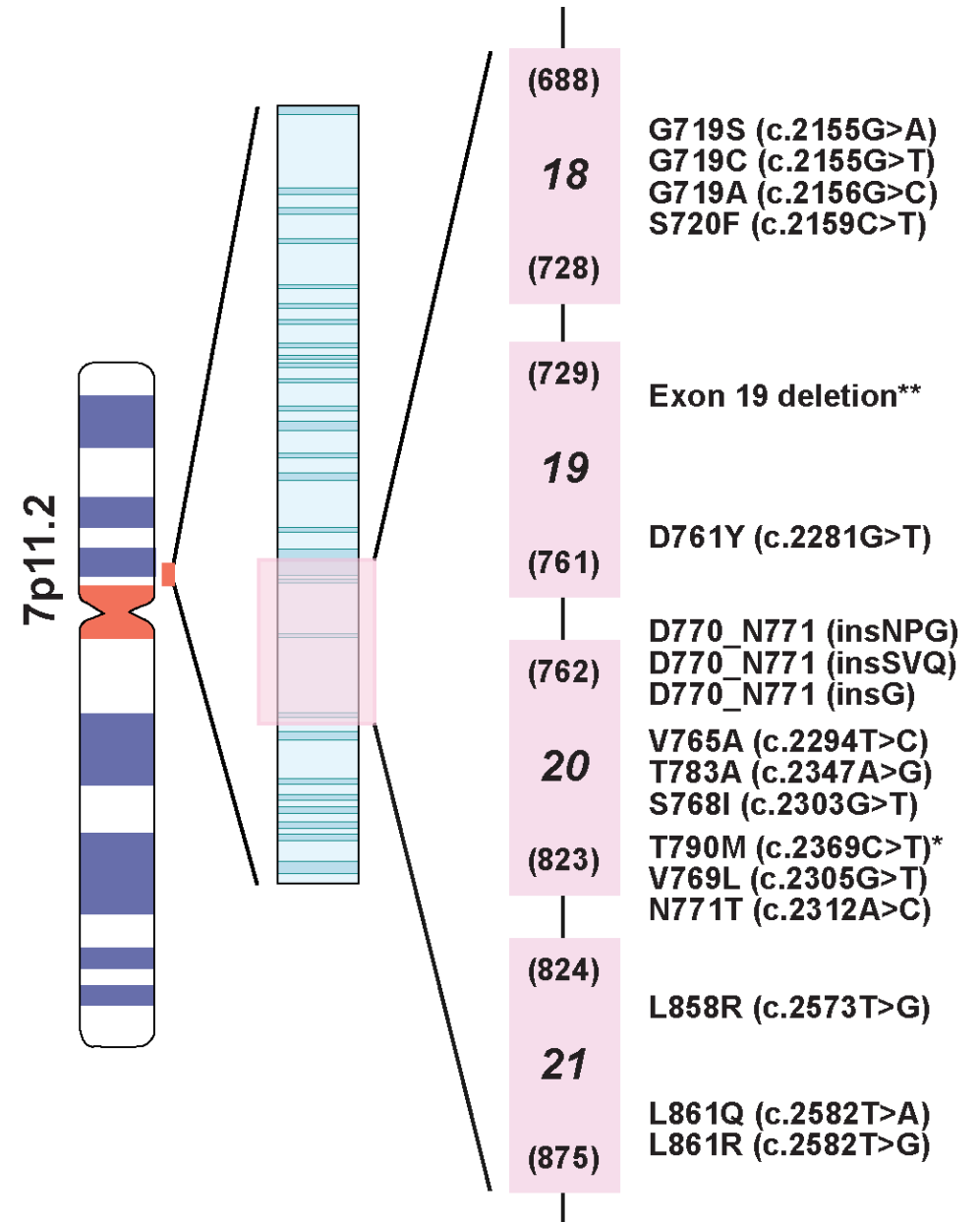
Modrá kniha 2022 - návrh

Přehled léčby první linie IV.stadia nedlaždicobuněčného NSCLC s přítomností řídicích mutací

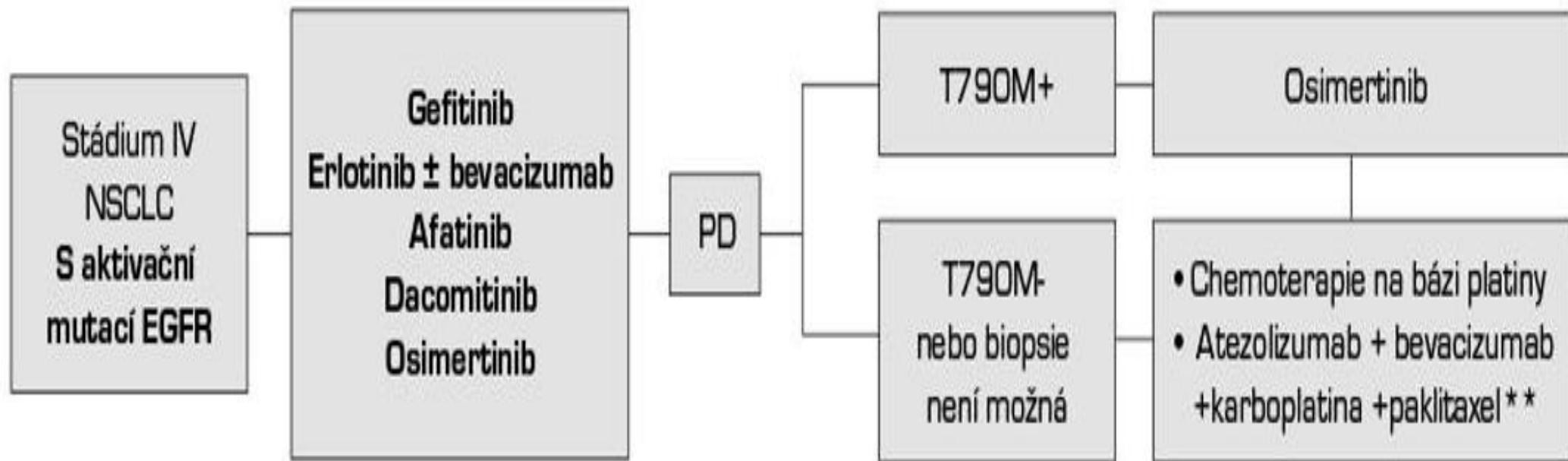


EGFR gen

- EGFR gen je lokalizován na chromozomu 7p11.2
- EGFR gen složen z 28 exonů
- Nejčastější EGFR mutace: exon 18 – 21
- **Nejčastější aktivační mutace: exon 19 - 21**
 - delece na 19. exonu (Del19)
 - bodová mutace na 21. exonu (L858R)
- Celkově dvě výše uvedené mutace - 90 %

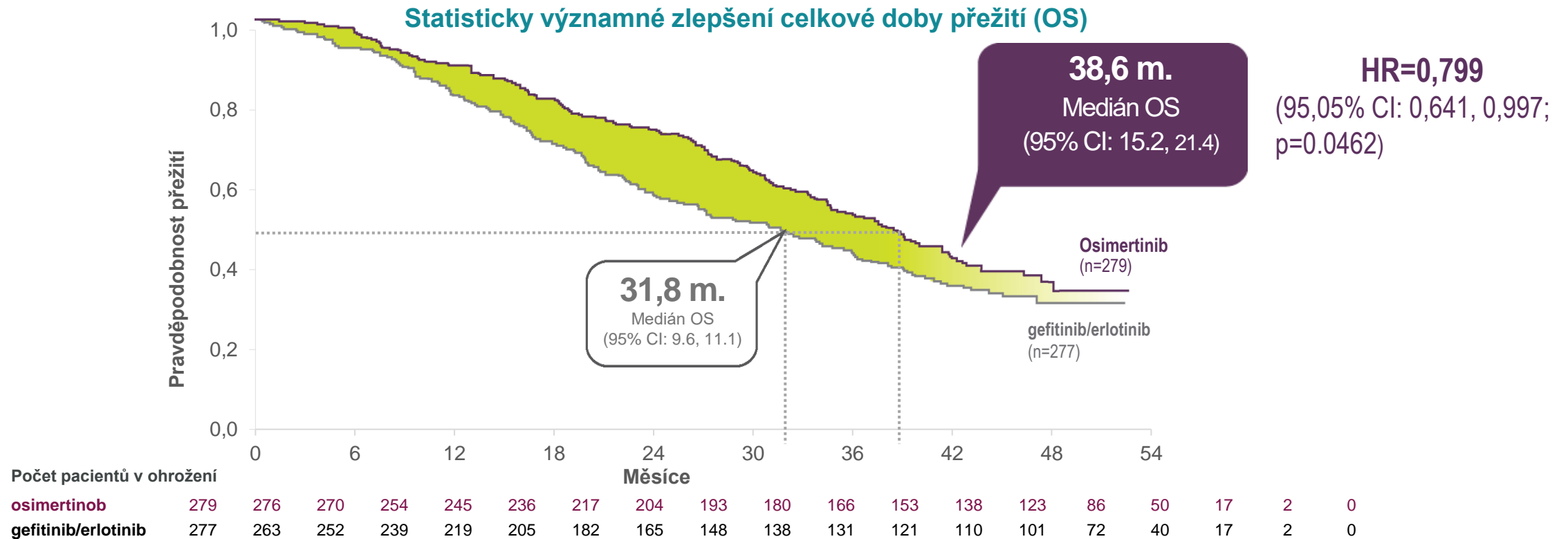


Léčba pacientů s prokázanou aktivační mutací EGFR - Modrá kniha 2022 - návrh



V České republice zatím nebylo o úhradě osimertinibu v 1L v přítomnosti mutace T790M rozhodnuto. Dále nebylo rozhodnuto o úhradě erlotinibu v udržovací léčbě, kombinaci erlotinibu + bevacizumabu a dacomitinibu.

Osimertinib - léčba pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou aktivační mutací EGFR po stanovení diagnózy studie FLAURA: Celkové přežití (OS)



TAGRISSO jako léčba 1. linie vykázal významné zlepšení OS bez ohledu na: ^{2,3}

- Možný přechod pacientů ze skupiny gefitinib/erlotinib po progresi na osimertinib
- Možnost zařazení pacientů s metastázami do CNS do studie (21%)

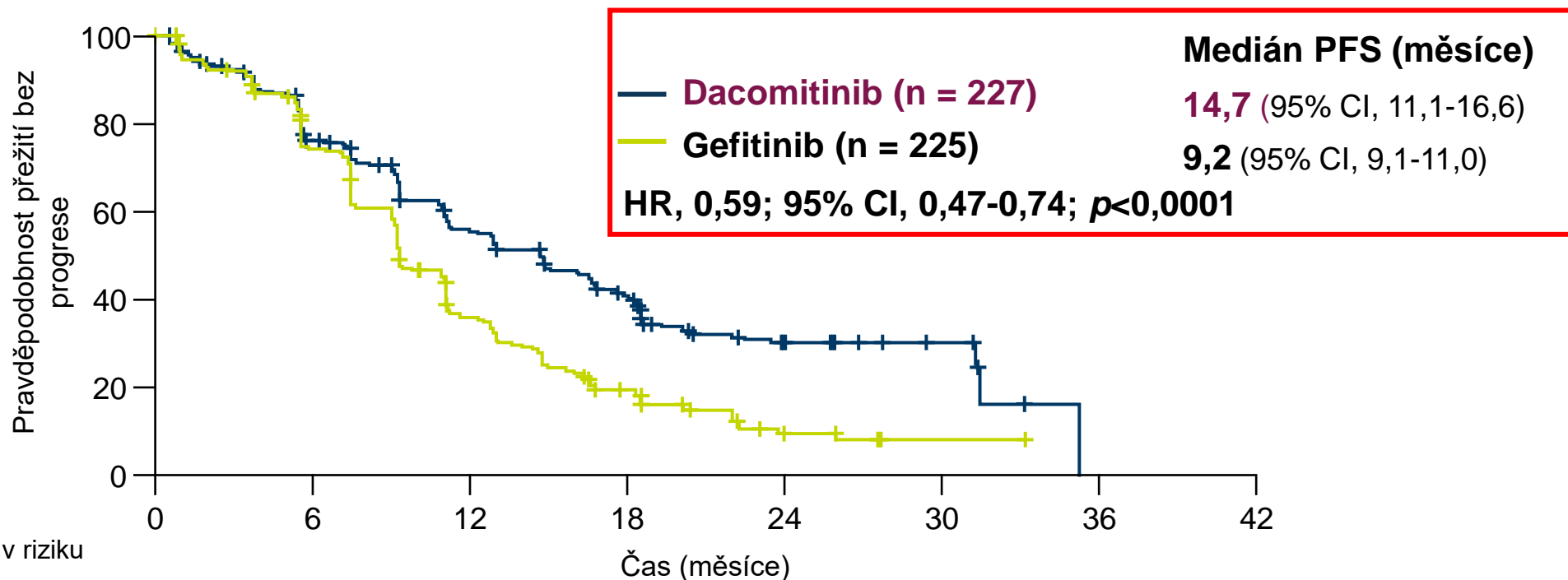
321 deaths in 556 patients at data cut off: 58% maturity

1. Ramalingam SS, Gray JE, Ohe Y, et al. Osimertinib vs comparator EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm aNSCLC (FLAURA): Final OS analysis [oral presentation]. Presented at: ESMO; September 27-October 1, 2019; Barcelona, Spain. Abstract LBA5. 2. SPC Tagrisso 3. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFRm NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(2):113-125.

Dacomitinib - léčba pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou aktivační mutací EGFR po stanovení diagnózy

studie ARCHER 1Q50: PFS (hodnoceno nezávislou komisí)

- v ČR není stanovena úhrada



Počet pacientů v riziku

Dacomitinib	227 (0)	154 (23)	106 (31)	73 (36)	20 (74)	6 (88)	0 (91)	0 (91)
Gefitinib	225 (0)	155 (15)	69 (23)	34 (27)	7 (40)	1 (45)	0 (46)	0 (46)

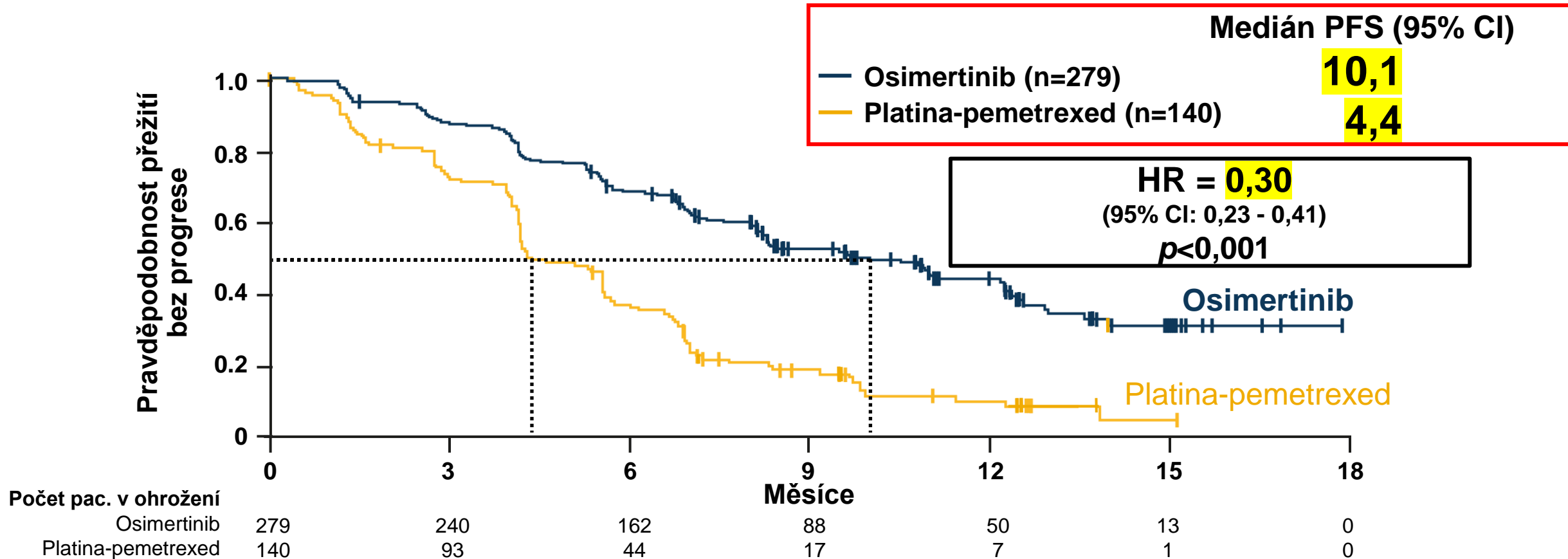
CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IA, investigator assessment; IRC review, independent radiologic central review; ITT, intention-to-treat; PFS, progression-free survival.

1. Wu YL, et al. *Lancet Oncol.* 2017;18:1454-1466. 2. Park K, et al. *Lancet Oncol.* 2016;17:577-589. 3. Janne PA, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:1433-1441. 4. Wu YL, et al. *Lancet Oncol.* 2014;15:213-222. 5. Wu YL, et al. *Lung Cancer.* 2017;104:119-125. 6. Mok TS, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:629-640.

Osimertinib - léčba pacientů s pokročilým NSCLC a s prokázanou mutací EGFR T790M při progresi po léčbě TKI 1. generace

studie AURA3: Primární cíl - PFS dle hodnocení zkoušejícího

- Analýza PFS dle BICR: **HR 0,28** (95% CI: 0.20, 0.38), $p < 0,001$; medián PFS 11,0 vs 4,2 měsíců



Data cut-off April 15/04/2016. Populace ITT.

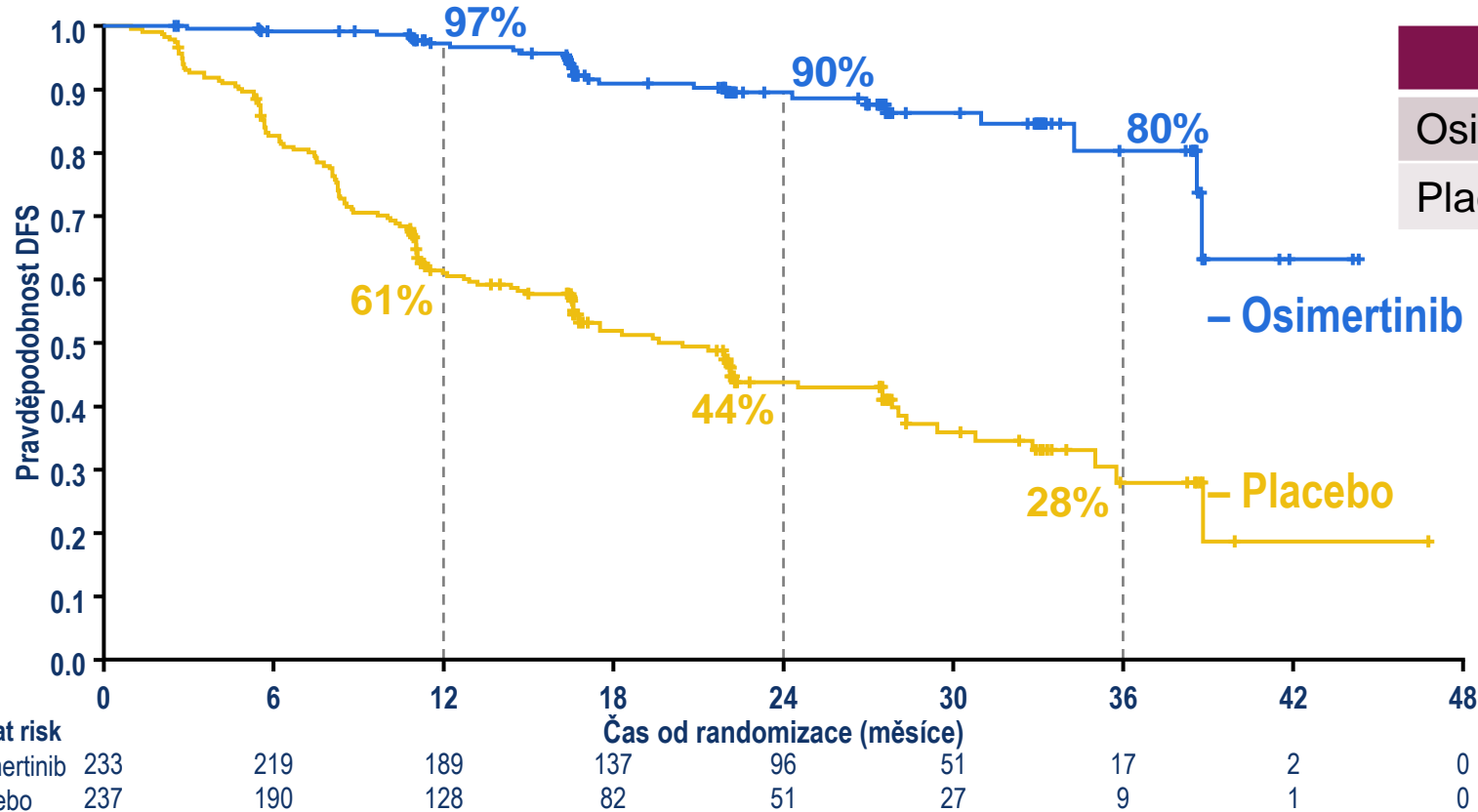
Progression-free survival defined as time from randomization until date of objective disease progression or death. Progression included deaths in absence of RECIST progression. Tick marks indicate censored data.

BICR, blinded independent central review; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival; RECIST, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors.

1. Mok TS, et al. *N Engl J Med.* 2017;376:629-640

Osimertinib - adjuvantní léčba pacientů s prokázanou aktivační mutací EGFR studie ADAURA : DFS u pacientů stadia II/IIIA (primární endpoint)

Medián follow-up: osimertinib 22,1 měs. placebo: 15,0 měs.



	Medián DFS, měsíce (95% CI)
Osimertinib	NR (38,8-NC)
Placebo	20,4 (16,6-24,5)

**HR = 0,17 (95% CI: 0,12-0,23);
p<0.0001**
Zralost dat: 33%;
osimertinib 11%, placebo 55%

Data cut-off: January 17, 2020.

CI = confidence interval; DFS = disease-free survival; HR = hazard ratio; NC = not calculable; NR = not reached.

Herbst RS et al. Presented at: ASCO Virtual Annual Meeting; May 29-31, 2020.

Studie ADAURA - shrnutí

- **Adjuvantně podávaný osimertinib je cílenou léčbou, která v globální studii fáze III prokázala statisticky signifikantní a klinicky významné zlepšení DFS u pacientů s EGFR mutovaným NSCLC stadia IB / II / IIIA po kompletní resekci**
 - 79% snížení rizika rekurence onemocnění nebo smrti v rameni s osimertinibem
DFS HR = 0,21 [95% CI: 0,16 – 0,28]; $p < 0,0001$
 - Osimertinib vs. placebo DFS po 2 letech: 89 % vs. 53 %
- Zlepšení DFS bylo pozorováno nezávisle na tom, zda pacienti dostávali adjuvantní chemoterapii
- Bezpečnostní profil byl konzistentní se známým bezpečnostním profilem osimertinibu
- **EMA, NCCN – doporučeno, v ČR není zatím stanovena úhrada**

Adjuvantně podávaný osimertinib - nový přístup k léčbě pacientů s EGFRm NSCLC stadia IB / II / IIIA po kompletní resekci tumoru

Modrá kniha 2022 (návrh) léčba pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou translokací genu ALK – možné sekvence

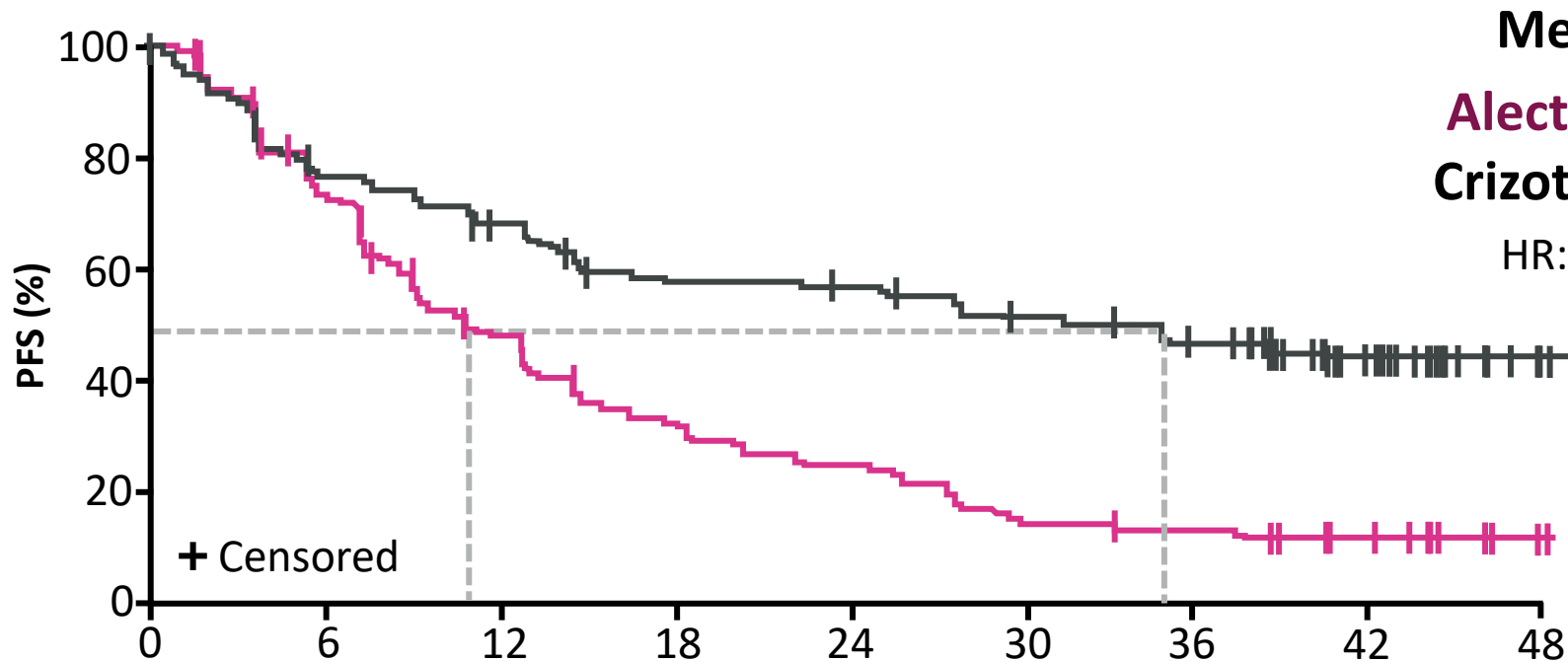
1.linie ALK+ NSCLC	2.linie ALK+ NSCLC	3.linie ALK+ NSCLC
Alektinib	Lorlatinib*	
Brigatinib		
Ceritinib*	Lorlatinib*	
Krizotinib	Alektinib	Lorlatinib*
Krizotinib	Ceritinib	Lorlatinib*
Krizotinib	Brigatinib*	
Lorlatinib*		

V ČR zatím nebyla pro ceritinib a lorlatinib v první linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada.

V ČR zatím nebyla pro brigatinib a lorlatinib ve druhé a další linii léčby ALK pozitivních nádorů stanovena úhrada

Alectinib - léčba pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou translokací genu ALK po stanovení diagnózy

Studie f. III ALEX: Alectinib vs. crizotinib v 1.linii pokroč. ALK+ NSCLC



Medián PFS, měsíce (95% CI)

Alectinib (n = 152) 34,8 (17,7-NE)

Crizotinib (n = 151) 10,9 (9,1-12,9)

HR: 0,43 (95% CI: 0,32-0,58; P <0,0001)

Patients at Risk, n

	0	6	12	18	24	30	36	42	48								
Alectinib	152	135	113	109	98	84	81	81	79	76	69	68	61	49	39	14	3
Crizotinib	151	132	104	83	65	48	43	36	33	29	19	19	17	13	11	6	

Updated median follow up: alectinib, 27.8 mos; crizotinib, 22.8 mos.

	Median PFS, Mos (95% CI)	Alectinib (n = 152)	Crizotinib (n = 151)	HR (95% CI)
Overall		34.8 (17.7-NE)	10.9 (9.1-12.9)	0.43 (0.32-0.58)
CNS mets+ (n = 64)		27.7 (9.2-NE)	7.4 (6.6-9.6)	0.35 (0.22-0.56)
CNS mets- (n = 88)		34.8 (22.4-NE)	14.7 (10.8-20.3)	0.47 (0.32-0.71)

Brigatinib - léčba pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou translokací genu ALK po stanovení diagnózy

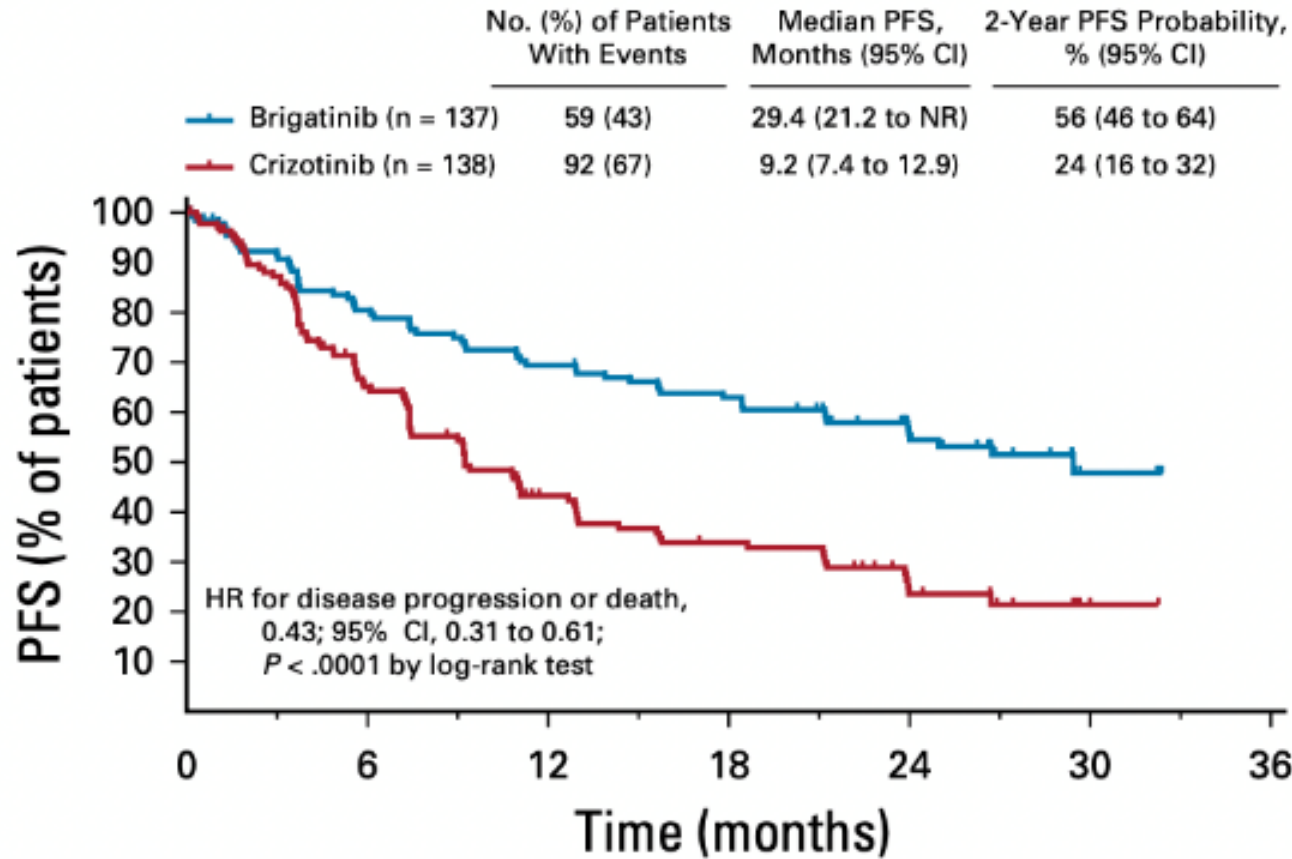
Studie f. III ALTA-1L: Brigatinib vs. crizotinib v 1.linii pokroč. ALK+ NSCLC

Medián PFS, měsíce (95% CI)

Brigatinib (n = 137) 29,4 (21,2-NE)

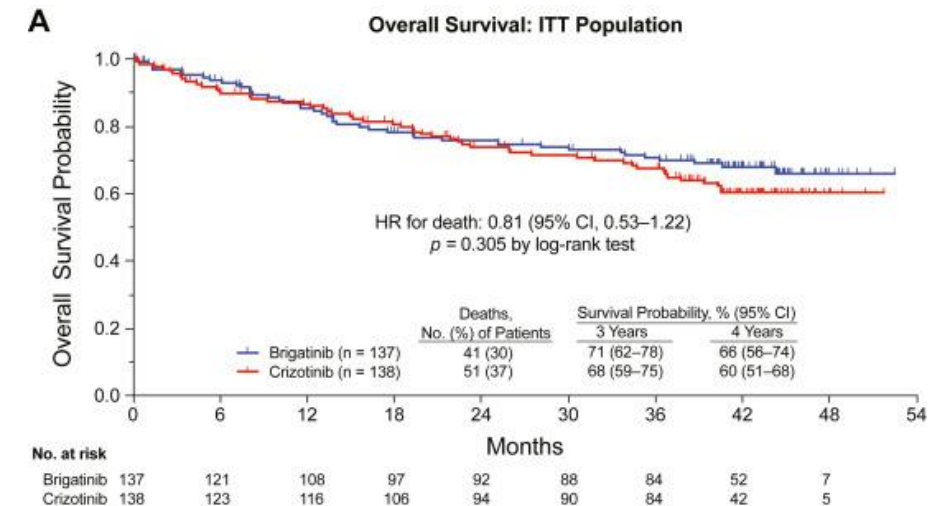
Crizotinib (n = 138) 9,2 (7,4-12,9)

HR: 0,43 (95% CI: 0,31-0,61; $P < 0,0001$)



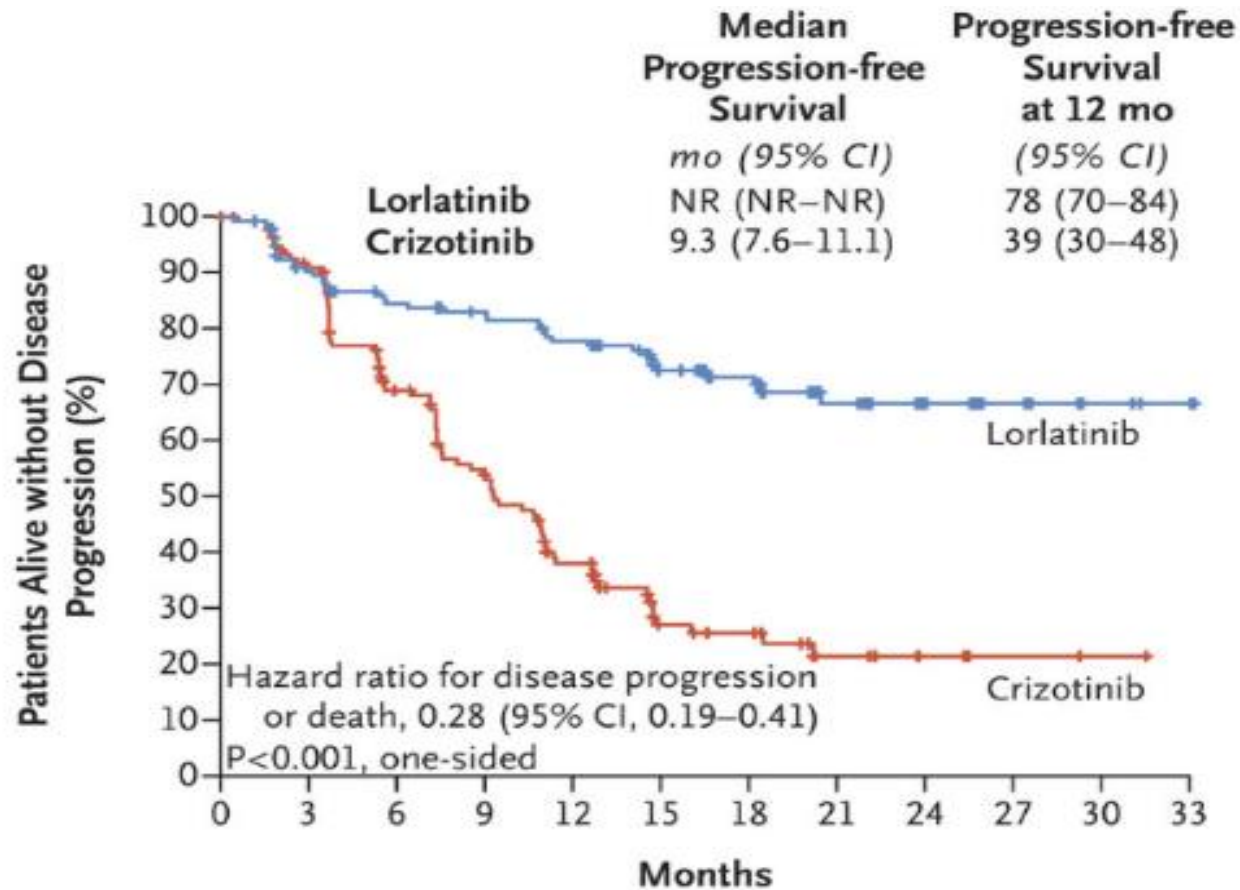
No. at risk:

Brigatinib	137	102	88	78	46	4	0
Crizotinib	138	82	46	35	14	1	0



Lorlatinib - léčba pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou translokací genu ALK po stanovení diagnózy - v ČR není stanovena úhrada

Studie CROWN: Lorlatinib vs. crizotinib v 1.linii pokroč. ALK+ NSCLC



Medián PFS, měsíce (95% CI)

Lorlatinib (n = 149) NR (NR-NR)
Crizotinib (n = 147) 9,3 (7,6-11,1)

HR: 0,28 (95% CI: 0,19-0,41; P < 0,001)

No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33
Lorlatinib	149	129	118	113	105	73	59	33	20	11	4	2
Crizotinib	147	120	84	62	39	19	16	8	4	2	1	0

Shaw. NEJM. 2020;383:2018.

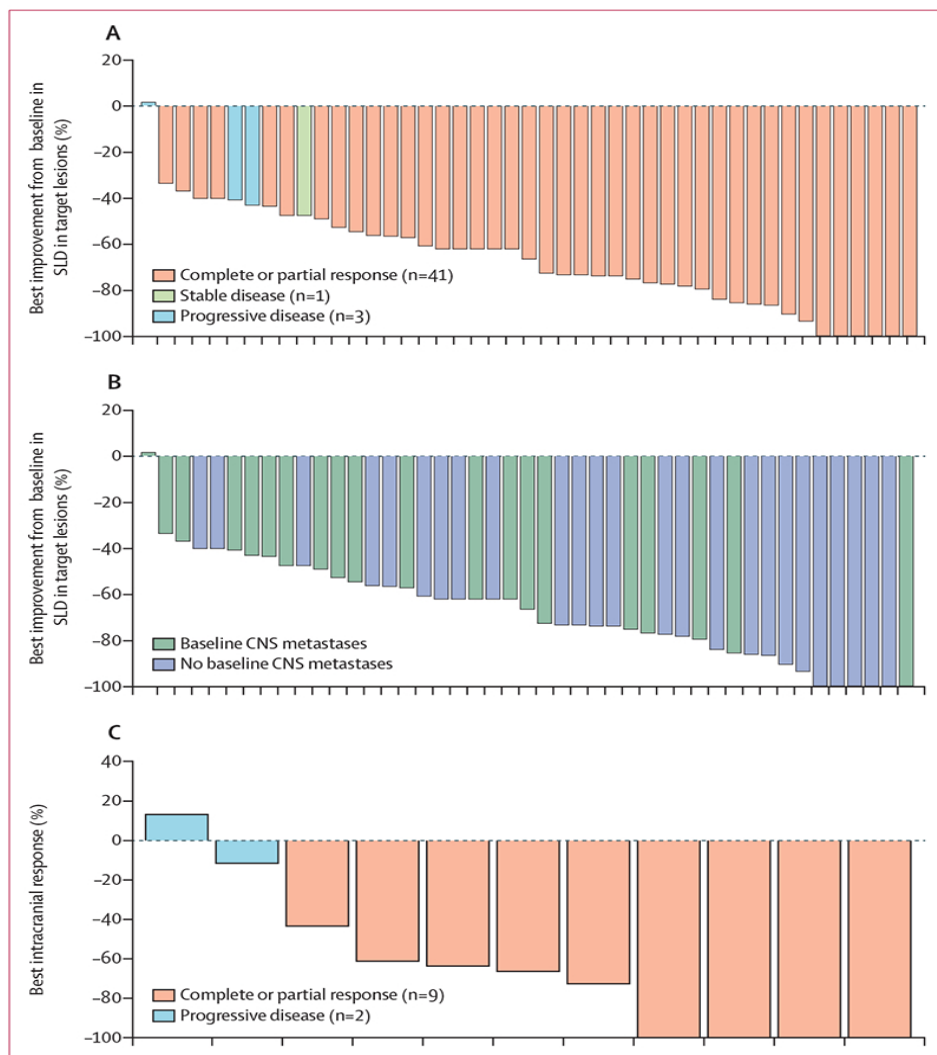
Lorlatinib PI. Clinicaloptions.com

Léčba pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou translokací genu ROS1

- **Entrektinib** je v monoterapii indikován k léčbě dospělých pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) **bez předchozí léčby inhibitory ROS1**.
- **Krizotinib*** v monoterapii je indikován jako léčba dospělých pacientů s ROS1-pozitivním pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC).
- *V ČR zatím nebyla v ČR pro krizotinib v léčbě ROS1 pozitivních nádorů stanovena úhrada. Registrace FDA 3/2016, registrace EMA 8/2016*

Entrectinib - léčba pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou translokací genu ROS1

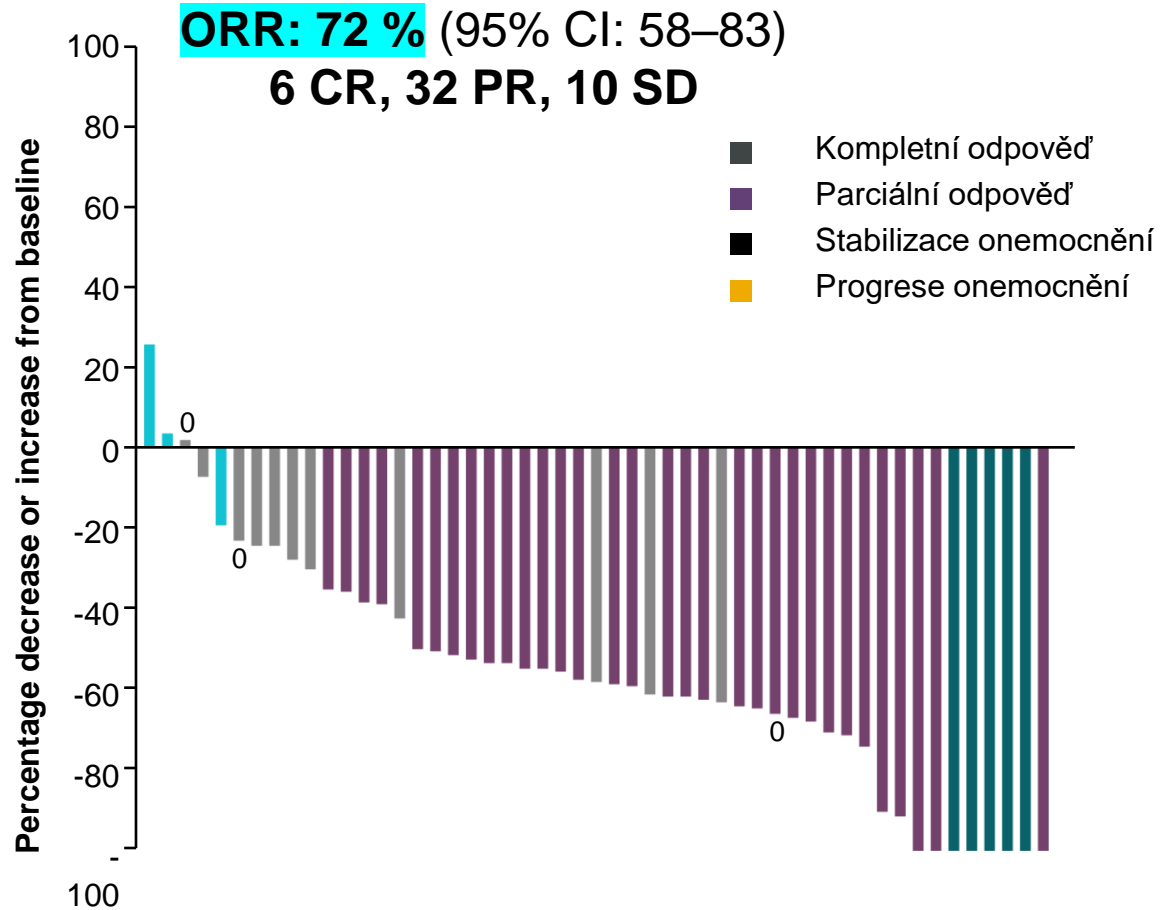
Integrovaná analýza 3 studií f. I/II u ROS1 inhibitory nepředléčených pacientů, ALKA-372-001, STARTRK-1 a STARTRK-2 (N = 53)



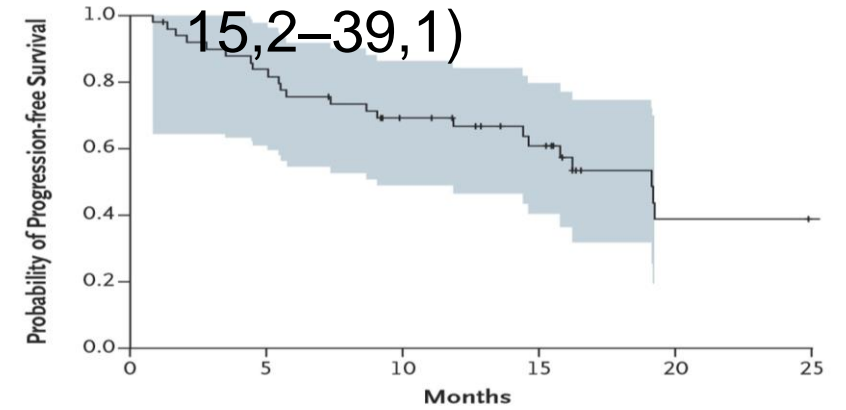
- **ORR: 77 %** (41/53) (95% CI: 66-88)
- **Medián DoR: 24,6 měsíce** (95% CI: 11,4-34,8)
- **Medián PFS: 19 měsíce** (95% CI: 12,2-36,6)
- **CNS ORR: 55 %**

Crizotinib - léčba pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou translokací genu ROS1 - v ČR není stanovena úhrada

Studie fáze I PROFILE 1001 updatovaná analýza N=53

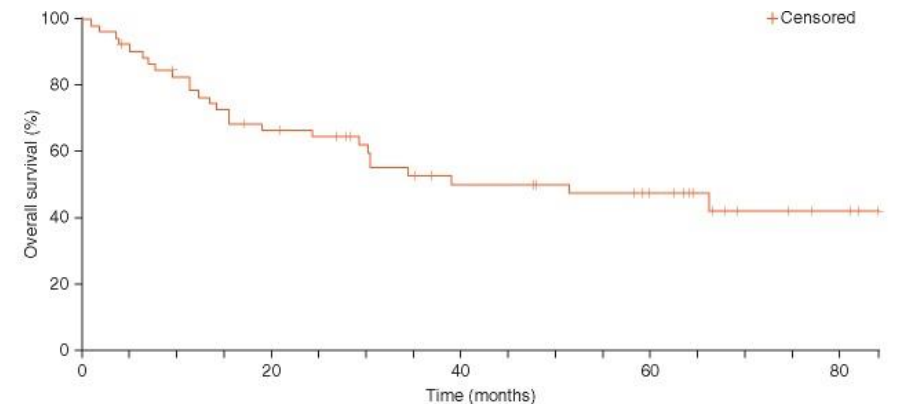


Medián PFS: 19,3 měsíce (95% CI:



No. at Risk	0	5	10	15	20	25
Crizotinib	50	41	30	21	8	7

Medián OS: 51,4 měsíce (95% CI: 29,3 - NR)



No. at risk	0	20	40	60	80													
Crizotinib	53	48	42	37	33	31	27	23	20	20	18	17	13	9	5	4	3	0

1. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall 2019]. *Ann Oncol.* 2019;30(7):1121-1126. doi:10.1093/annonc/mdz131. Accessed August 4, 2021.

2. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(21):1963-1971.

Léčba pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou alterací genu BRAF

Modrá kniha 2022 návrh

- Mutace BRAF V600E se vyskytuje asi u 1–2 % pacientů s adenokarcinomy, a to i u kuřáků nebo bývalých kuřáků
- NSCLC s *BRAF* V600E mutací vykazuje histologické znaky agresivního tumoru
- Pacienti s *BRAF* V600E mutovaným NSCLC příliš neprofitují z léčby platinový derivátem

- Dabrafenib je selektivní inhibitor BRAF kináz;
onkogenní mutace genu BRAF vedou ke konstitutivní aktivaci dráhy RAS/RAF/MEK/ERK
- 2015 – FDA registrace v kombinaci s MEK 1/2 inhibitorem trametinibem
- 04/2017 – EMA registrace v kombinaci s MEK 1/2 inhibitorem trametinibem

- ✓ Indikace:
 - **Dabrafenib v kombinaci s trametinibem je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic s mutací V600 genu BRAF**
 - V ČR není pro tuto léčbu zatím stanovena úhrada (FDA 6/2017, EMA 4/2017)

Studie BRF113928: Léčba dabrafenibem v kombinaci s trametinibem u nemocných s pokročilým NSCLC a s prokázanou mutací V600 genu BRAF

- Účinnost a bezpečnost dabrafenibu v kombinaci s trametinibem byla sledována v tříkohortové, multicentrické, nerandomizované a otevřené studii fáze II, do které byli zařazeni **nepředléčení pacienti se stádiem IV NSCLC s mutací V600E genu BRAF**
- **ORR při kombinované léčbě s trametinibem v 1. linii byl 64 %** (95% CI, 43,5% - 76,9), a v dříve léčené populaci 66,7 % (95% CI, 52,9% - 78,6%).
- **Medián DoR 10,4 měsíců** (8,3-17,9), u předléčených pac. 9,8 měsíců (6,9 – 16,0)
- **Medián PFS 10,9 měsíců** (95% CI: 7,0-16,6)
- **Medián OS činil v léčbě 1. linie 24,6 měsíců** (11,7 - NE) a v dříve léčené populaci 18,2 měsíců (14,4 – NE)

Planchard D, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial Volume 18, ISSUE 10, P1307-1316, October 01, 2017.

Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. An open-label phase II trial of dabrafenib (D) in combination with trametinib (T) in patients (pts) with previously treated BRAF V600E-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC; BRF113928). *J Clin Oncol.* 2016;34 (suppl; abstr 107).

Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial [published online June 6, 2016]. *Lancet Oncol.* DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30146-2.

Léčba pacientů s prokázaným fúzním genem NTRK1,2,3 inhibitory (NTRK = neurotrophic receptor tyrosine kinase) - návrh Modrá kniha 2022

Larotrectinib

Je v monoterapii **indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů se solidními nádory**, které **vykazují fúzní gen neurotrofní receptorové tyrozinkinázy (NTRK)**. Indikována je u nemocných s metastatickým nebo lokálně pokročilým onemocněním, anebo nemocní, u nichž by chirurgická resekce pravděpodobně vedla k závažné morbiditě a pro které neexistují uspokojivé možnosti léčby

Entrectinib

Je v monoterapii **indikován k léčbě dospělých a pediatrických pacientů se solidními nádory**, které **vykazují fúzní gen neurotrofní receptorové tyrozinkinázy (NTRK)**. Indikována je u nemocných s metastatickým nebo lokálně pokročilým onemocněním, anebo nemocní, u nichž by chirurgická resekce pravděpodobně vedla k závažné morbiditě a pro které neexistují uspokojivé možnosti léčby

- *V ČR zatím nebyla pro larotrectinib a entrectinib u pacientů s prokázaným NTRK fúzním genem stanovena úhrada. Entrectinib FDA 8/2019, EMA 7/2020. Larotrectonib FDA 11/2018, EMA 9/2019.*

Larotrectinib u *NTRK* NSCLC

Kombinovaná analýza 3 studií f. I/II, vč. 12 pac. NSCLC

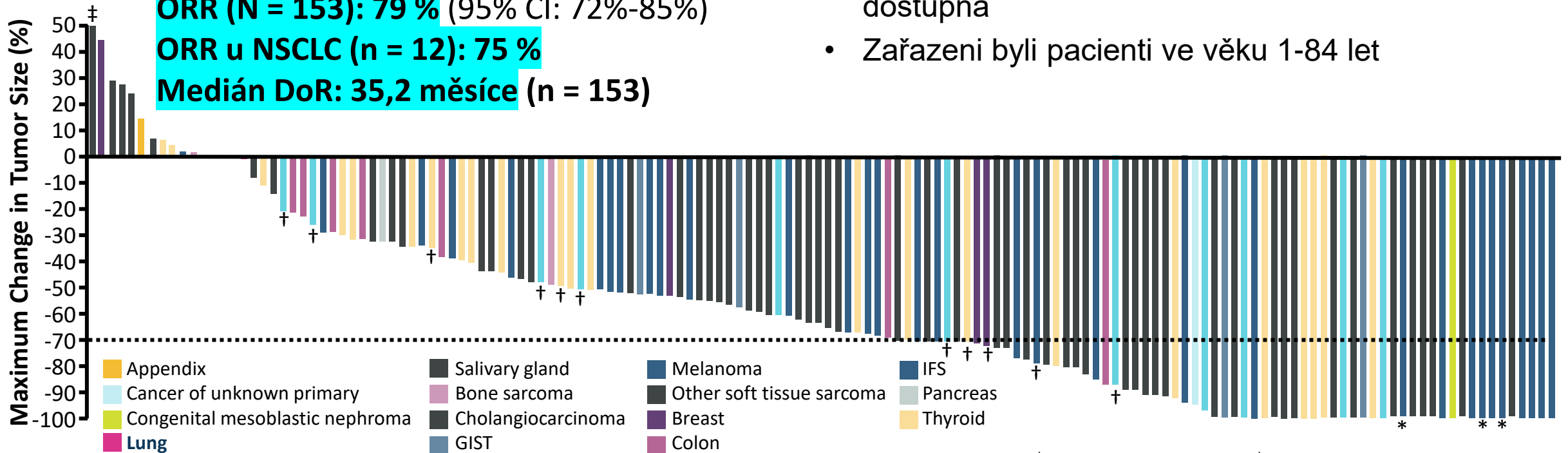
Larotrectinib (n = 149)

ORR (N = 153): 79 % (95% CI: 72%-85%)

ORR u NSCLC (n = 12): 75 %

Medián DoR: 35,2 měsíce (n = 153)

- Pacienti byli předléčeni standardní léčbou, byla-li dostupná
- Zařazeni byli pacienti ve věku 1-84 let



n = 10 excluded. *Patients with pCR. †Patients with brain mets. ‡Max tumor size change: +93.2%.

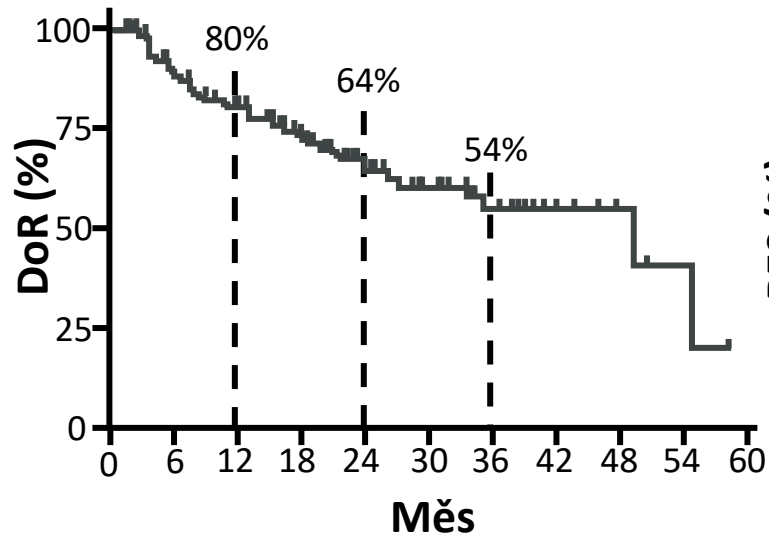
Larotrectinib u *NTRK* NSCLC

Updatovaná analýza 3 studií f. I/II, vč. 12 pac. NSCLC

Medián DoR: 49,3 měsíce

(95% CI: 27,3—NE)

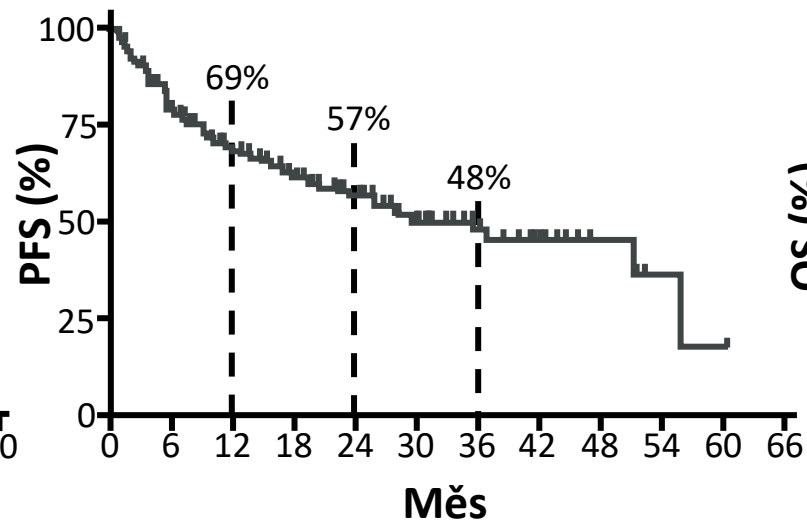
Medián follow-up: 22,3 měsíce



Medián PFS: 35,4 měsíce

(95% CI: 23,4-55,7)

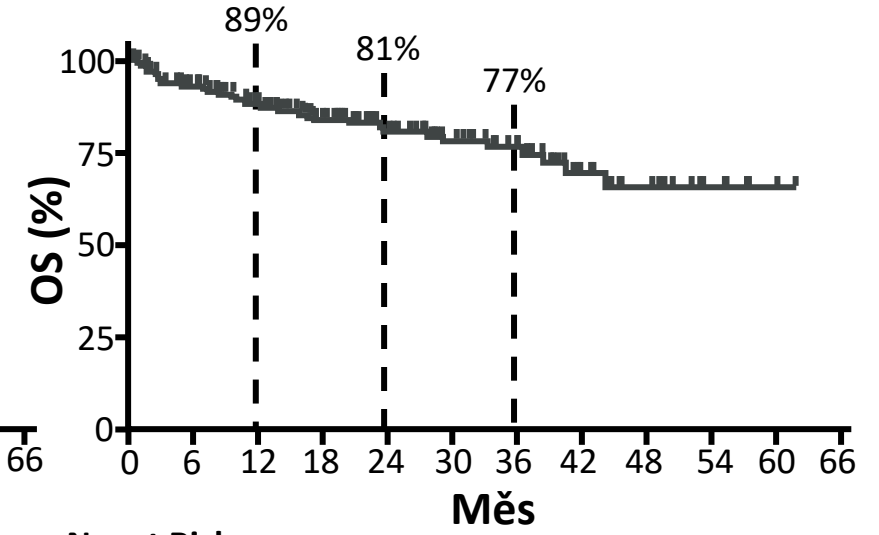
Medián follow-up: 20,3 měsíce



Medián OS: Nedosaženo

(95% CI: NE-NE)

Medián follow-up: 22,3 měsíce



No. at Risk

143 110 93 63 39 27 17 9 4 2 0

No. at Risk

218 138 103 79 50 34 19 11 5 2 1 0

No. at Risk

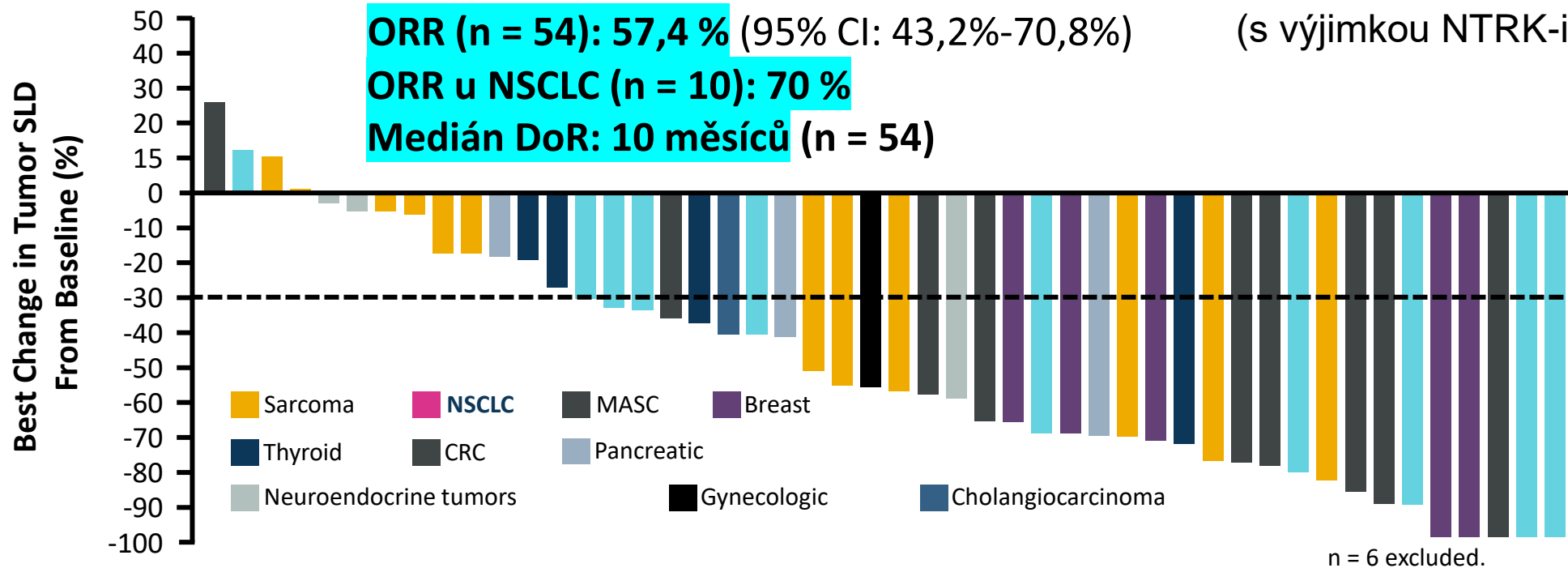
218 172 141 116 77 57 42 23 12 5 2 0

Entrectinib u *NTRK* NSCLC

Kombinovaná analýza 3 studií f. I/II, vč. 10 pac. NSCLC

Entrectinib (n = 48)

- Pacienti mohli být předléčeni 1. linií léčby (s výjimkou *NTRK*-inhibitorů)

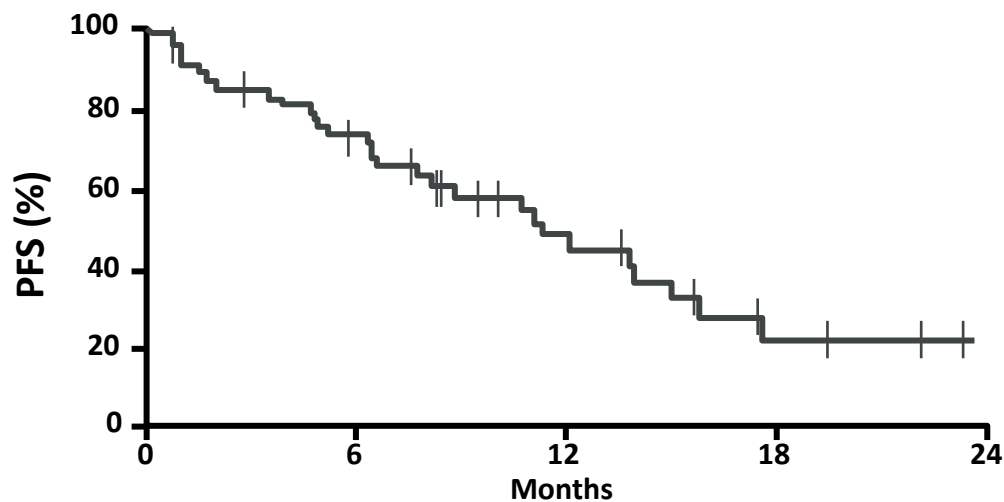


Doebele. Lancet Oncol. 2020;21:271.

Entrectinib u *NTRK* NSCLC

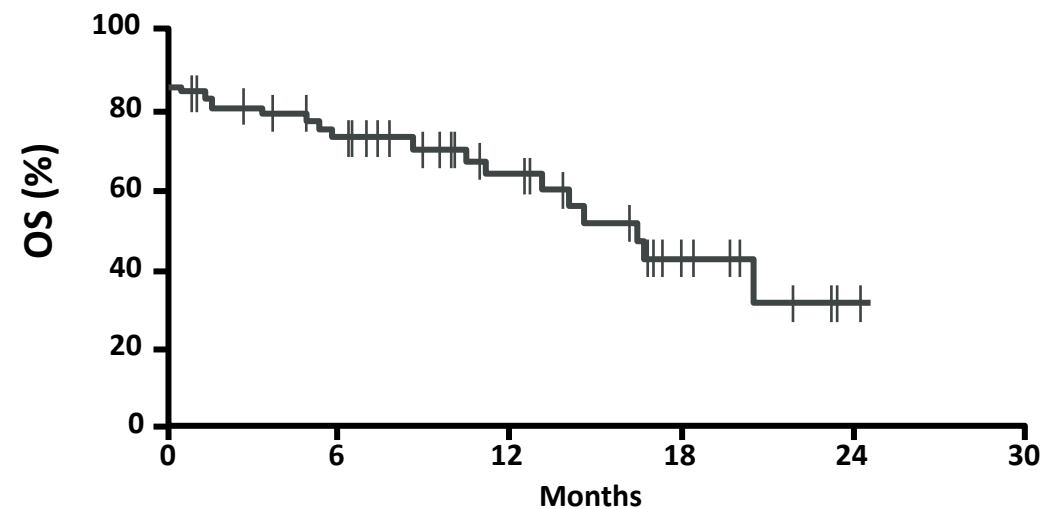
Kombinovaná analýza 3 studií f. I/II, vč. 10 pac. NSCLC

Medián PFS: 11 měsíců



No. at risk 54 44 37 21 12 8 3 2 —

Medián OS: 21 měsíců



No. at risk 54 48 42 33 22 16 9 4 1

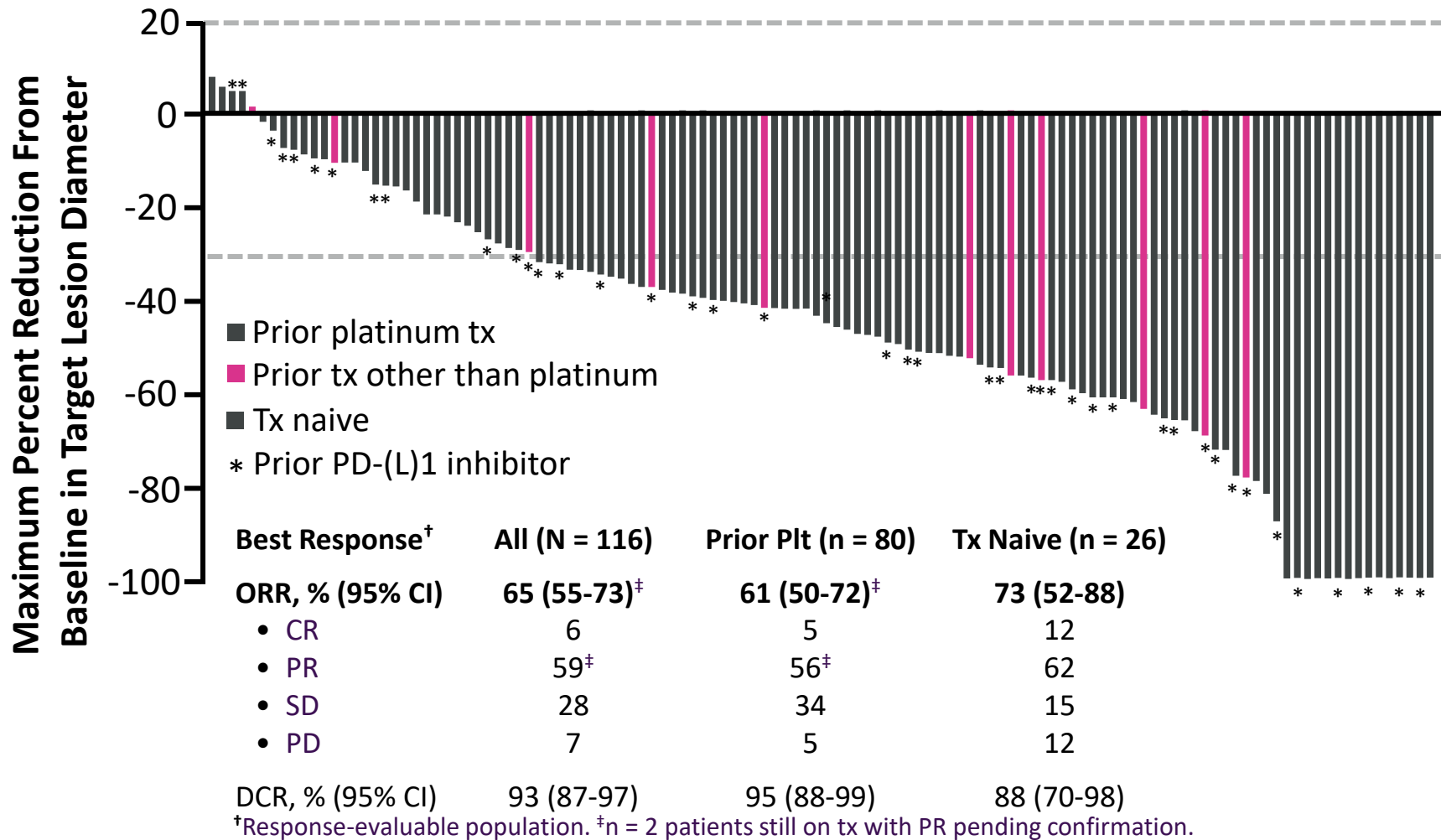
- Medián follow up: 12,9 měsíce

Léčba pacientů s prokázanou fúzí genu RET - Modrá kniha 2022 návrh

- **Pralsetinib*** je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s prokázanou fúzí genu RET (rearranged during transfection) **bez předchozí léčby inhibítorem RET.**
- **Selpercatinib*** je indikován v monoterapii k léčbě dospělých s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) s pozitivitou RET fúze, kteří vyžadují systémovou léčbu **po předchozí léčbě imunoterapií a/nebo chemoterapií založenou na platině.**
- *V ČR nebyla zatím pro pralsetinib a selpercatinib u pacientů s prokázanou RET fúzí stanovena úhrada. Pralsetinib 1. linie FDA 9/2020, EMA 11/2021. Selpercatinib vyšší linie po imunoterapii a/nebo chemoterapii FDA 5/2020, EMA 2/2021.*

Pralsertinib - léčba pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou fúzí genu RET

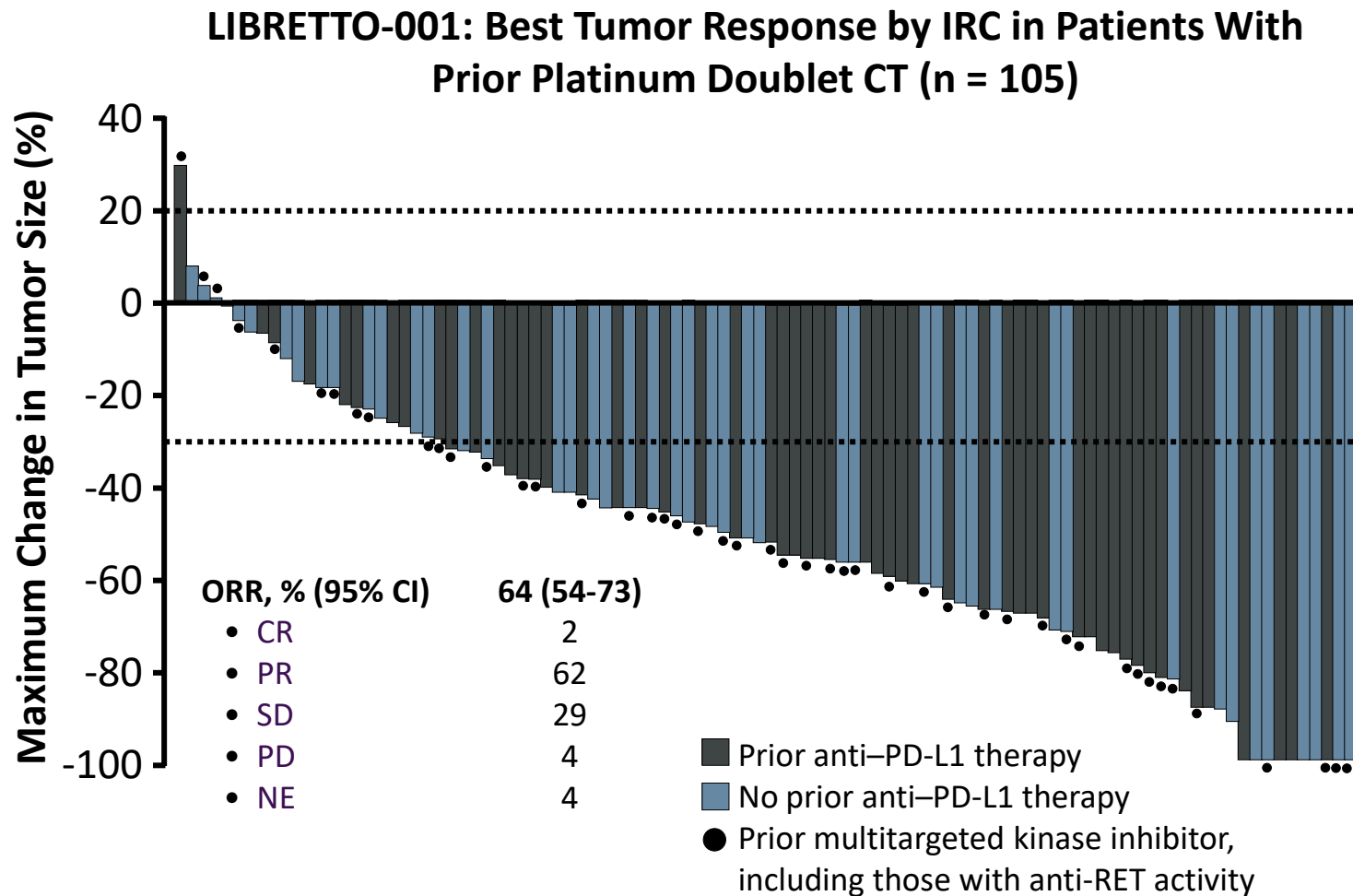
Studie f. I/II ARROW



- Účinnost u předléčených pacientů (platinový dublet) (n = 80)
 - **DCR: 95 %** (95%CI: 88–99)
 - **ORR: 61 %** (95% CI: 50–71)
- Účinnost v 1. linii léčby (n = 26)
 - **DCR: 88 %** (95% CI:70–98)
 - **ORR: 73 %** (95 CI: 52-88)

Selpercatinib - léčba pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou fúzí genu RET

Studie f. I/II LIBRETTO-001



- Účinnost u předléčených pacientů (platinový dublet) (n = 105)

- **ORR: 64 %**

- **DoR: 17,5 měsíce**

- **PFS: 16,5 měsíce**

- Účinnost v 1. linii léčby (n = 39)

- **ORR: 85 %**

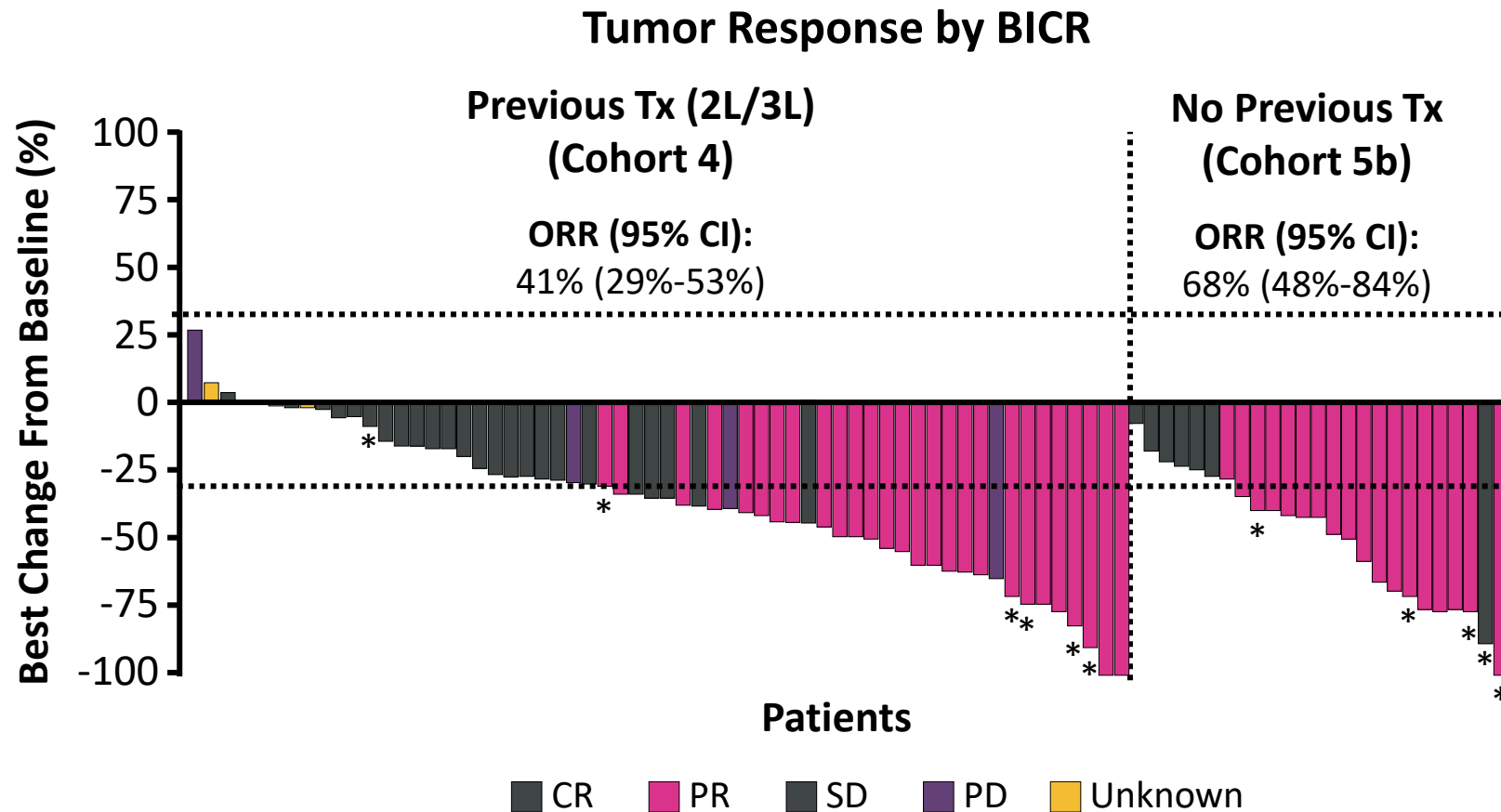
- **PFS: 18,4 měsíce**

Léčba pacientů s prokázanou cMET „skipping“ 14 mutací

- **Capmatinib** - předléčení nemocní (FDA 5/2020, EMA -)
- **Tepotinib** - 1. linie i předléčení (FDA 2/2021, EMA pozitivní hodnocení 12/2021)
- V ČR zatím není stanovena úhrada.

Capmatinib - léčba pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou mutací cMETex14

Studie fáze II GEOMETRY Mono-1



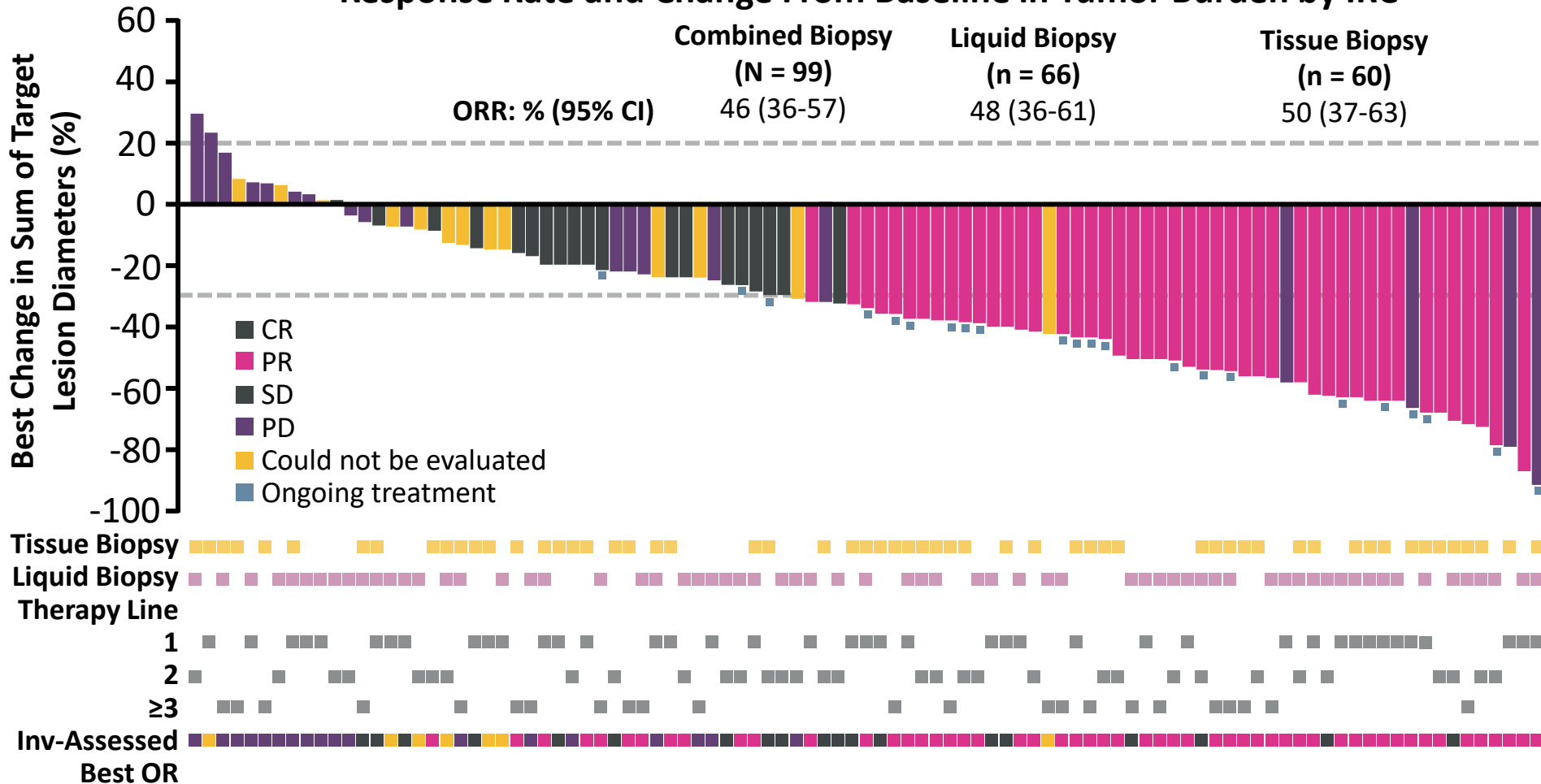
*Patients still on treatment.

- Účinnost u předléčených pacientů (2L/3L)
- **ORR: 41 %**
- **DoR: 9,7 měsíce**
- **PFS: 5,4 měsíce**
- Účinnost v 1. linii léčby
- **ORR: 68 %**
- **DoR: 12,6 měsíce**
- **PFS: 12,4 měsíce**
- 54 % (7/13) intrakraniální odpověď

Tepotinib - léčba pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou mutací *cMET*ex14

Studie fáze II VISION kombinované výsledky v 1.linii i u předléčených pacientů

Response Rate and Change From Baseline in Tumor Burden by IRC



- Kombinovaná účinnost u předléčených pacientů i pacientů v 1. lni léčby (N = 99)

• **ORR: 46 %**

• **DoR: 11,1 měsíce**

• **PFS: 8,5 měsíce**

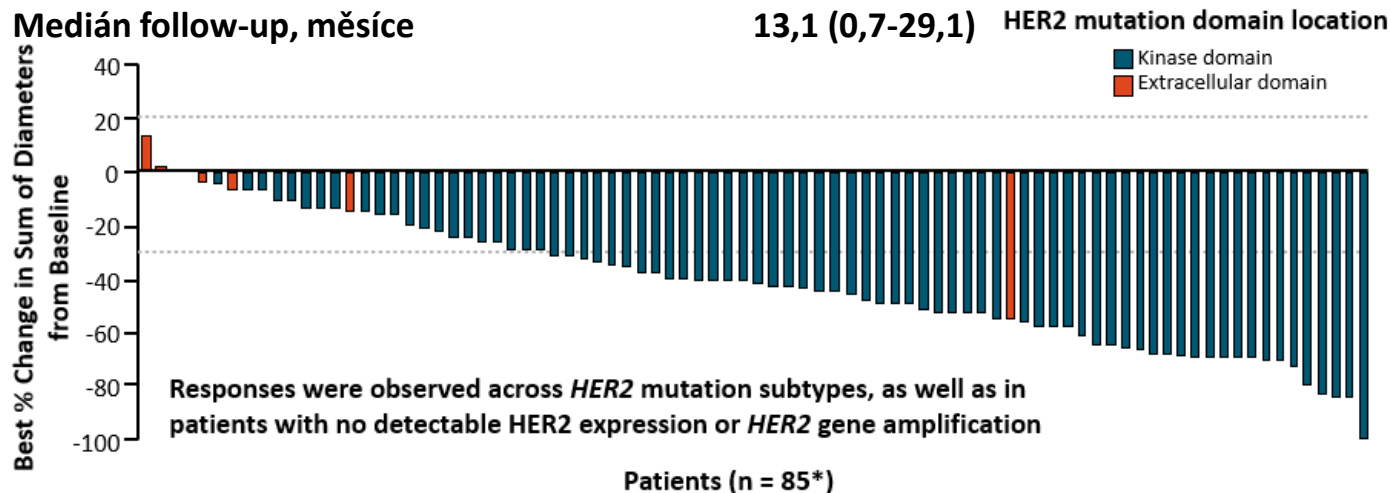
- Pacienti s CNS metastázami profitovali z léčby také

Léčba pacientů s metastickým NSCLC a prokázanou *HER2* mutací

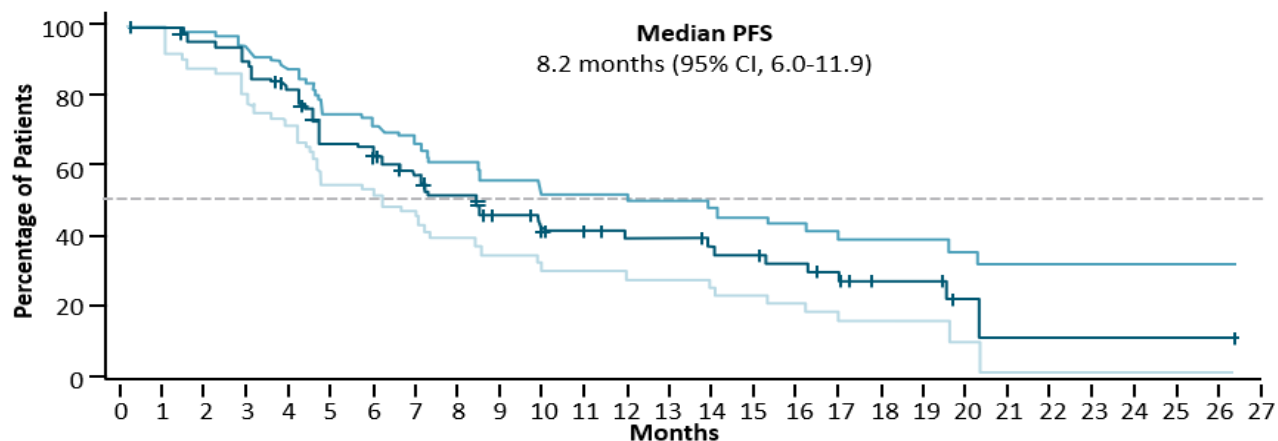
- Trastuzumab Deruxtecan (FDA 2/2020, EMA -)

Trastuzumab Deruxtecan - léčba pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou *HER2* mutací

Studie f. II DESTINY-Lung01



*Best change in tumor size by ICR for 85 of 91 patients for whom baseline and postbaseline data were available.



No. at Risk: 91 89 83 74 69 55 49 42 39 31 25 21 19 19 15 15 13 9 7 7 2 1 1 1 1 1 1 0

LI. ESMO 2021. Abstr LBA45. LI. NEJM. 2021;[Epub].

- Účinnost u předléčených pacientů (min. 2 linie) N = 91
- **ORR: 54,9 %**
- **DCR: 92,3 %**
- **Medián DoR: 9,3 měsíce** (95 CI: 5,7-14,7)
- **Medián PFS: 8,2 měsíce** (95 CI: 6,0-11,9)
- **Medián OS: 17,8 měsíce** (95% CI: 13,8-22,1)

Outcome	T-DXd (N = 91)
Confirmed ORR, n (%)	50 (54.9)
• CR	1 (1.1)
• PR	49 (53.8)
• SD	34 (37.4)
• PD	3 (3.3)
• NE	4 (4.4)
ORR by subgroup, n/N (%)	
• <i>HER2</i> kinase domain mutation	49/85 (57.6)
• Prior platinum-based therapy	46/86 (53.5)
• Prior platinum-based therapy and anti-PD-(L)1	37/57 (64.9)
• BL asymptomatic CNS metastases	18/33 (54.5)
• No BL asymptomatic CNS metastases	32/58 (55.2)

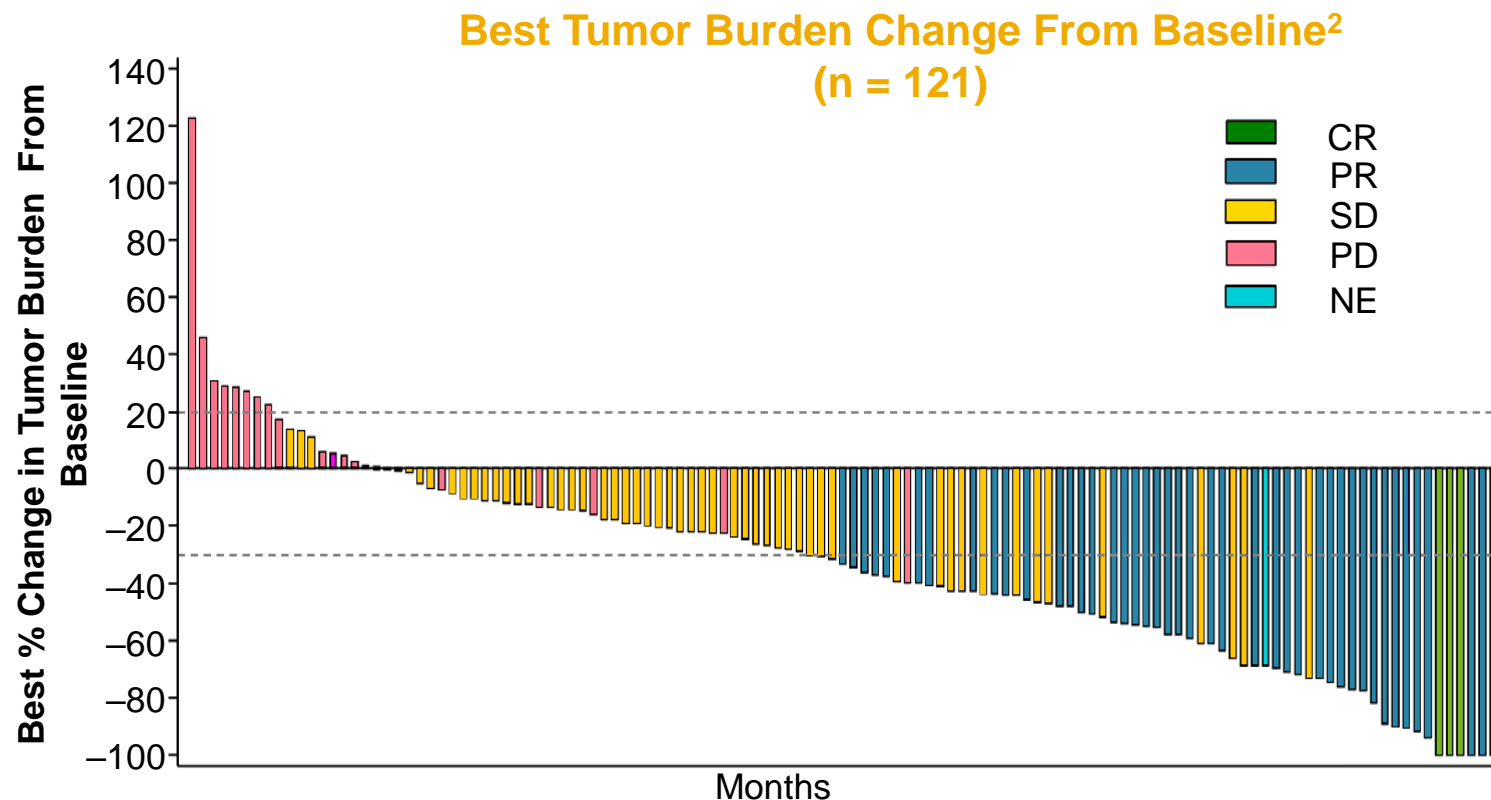
Druhá a další linie léčby u pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou mutací genu KRAS p.G12C – Modrá kniha 2022 - návrh

- **Sotorasib*** je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s pokročilým dříve léčeným NSCLC s prokázanou mutací KRAS p.G12C.
- *V ČR zatím nebyla pro léčbu sotorasibem stanovena úhrada. FDA 2021, EMA 2022.*

Odpoř' na l'eb'u sotorasibem u pacientů s dřive l'eb'ným pokročilým nebo metastatickým NSCLC a prokázanou mutací *KRAS p.G12C*

Phase 2

Response ^{1,2}	Sotorasib 960 mg, N = 124*
Confirmed ORR, % (95% CI)	37.1 (28.6–46.2)
BOR, n (%)	
CR	4 (3.2)
PR	42 (33.9)
SD	54 (43.5)
PD	20 (16.1)
NE	2 (1.6)
Missing scan	2 (1.6)
DCR, % (95% CI)	80.6 (72.6–87.2) →
Median Duration of Response, months (95% CI)	11.1 (6.9, NE) →
Median Time to Response, months (min, max)	→ 1.35 (1.2, 10.1)



Zmenření nádoru bylo pozorováno u 82% pacientů (102/124)
Medián nejlepšího zmenření nádoru 60%

*Two patients did not have measurable lesions at baseline and were ineligible for response assessment.¹

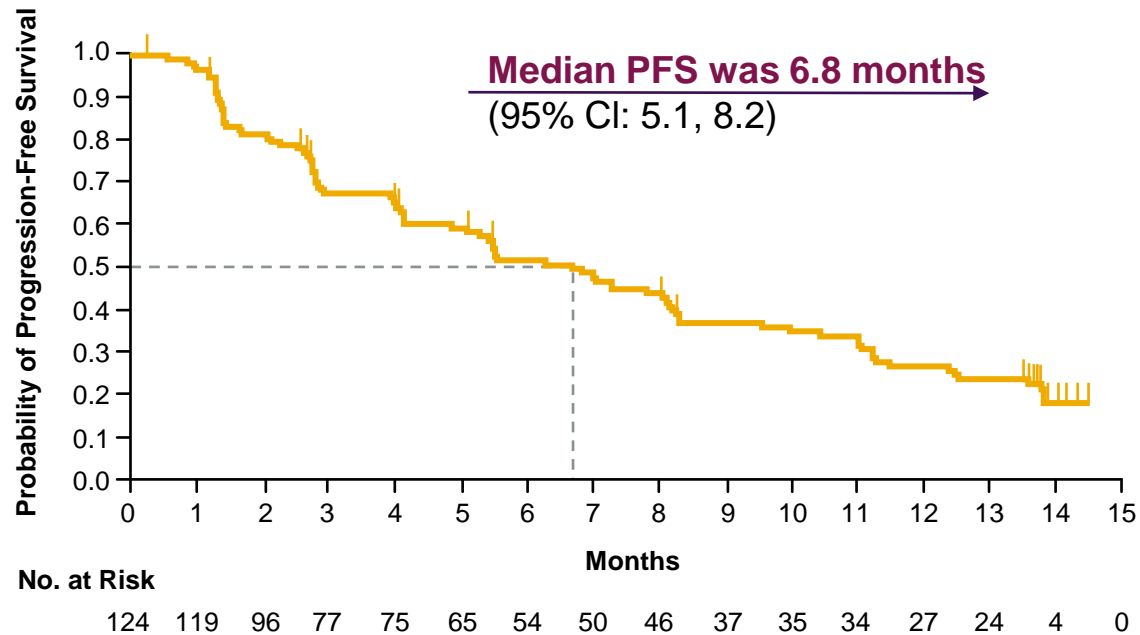
BOR, best overall response; **CI**, confidence interval; **CR**, complete response; **DCR**, disease control rate; **NE**, not evaluable; **NSCLC**, non-small cell lung cancer; **ORR**, objective response rate; **PD**, progressive disease; **PR**, partial response; **SD**, stable disease.

1. Skoulidis F, et al. Presented at: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 4–8, 2021; Virtual Meeting. Abstract 9003. 2. Skoulidis F, et al. *N Engl J Med.* 2021;384:2371-2381.

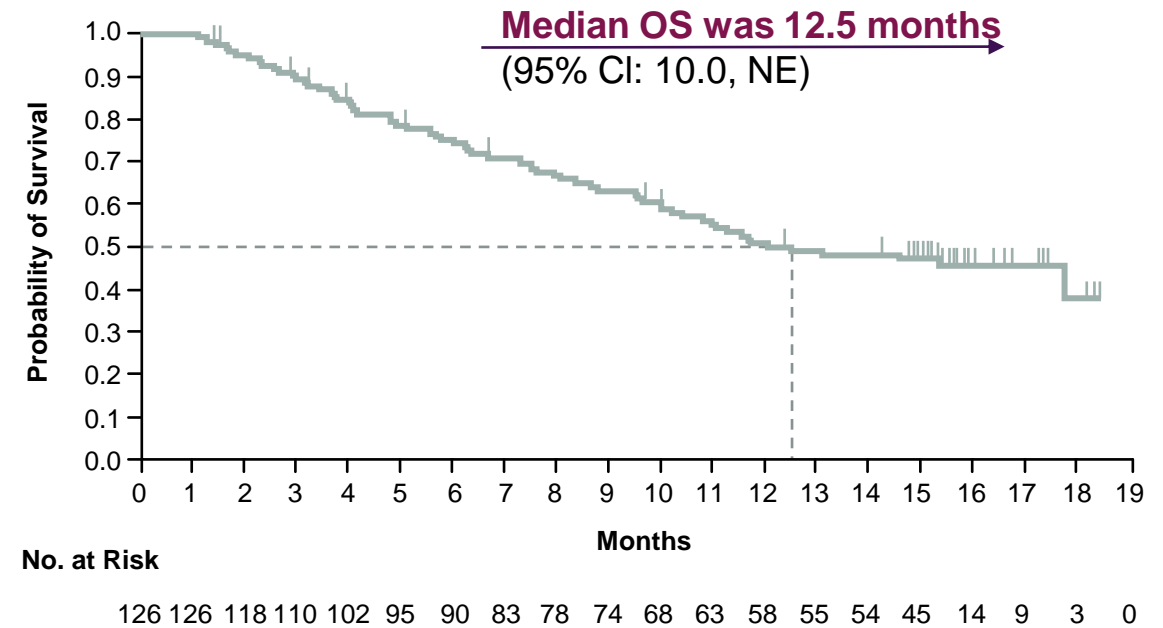
Výsledky přežití při léčbě sotorasibem u pacientů s dříve léčeným pokročilým NSCLC a prokázanou mutací *KRAS p.G12C*

Phase 2

Progression-Free Survival



Overall Survival



Censored data indicated by vertical bar.

CI, confidence interval; NE, not evaluable; NSCLC, non-small cell lung cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival.

Skoulidis F, et al. *N Engl J Med.* 2021;384:2371-2381.

Budoucnost molekulárně cílené léčby

- Identifikace dalších sensitivujících mutací
- Nové preparáty a jejich kombinace
- Uplatnění i v nízkých stádiích

Pokročilý NSCLC - aktuální doporučení testování genetických změn nádoru - shrnutí

- Cílem testování je zachytit pacienty vhodné pro cílenou terapii a imunoterapii
- Molekulárně genetická diagnostika zahrnuje imunohistochemické vyšetření (IHC), fluorescenční in situ hybridizaci (FISH), PCR (polymerase chain reaction) a **sekvenování nové generace (NGS)**
- NCCN (National Comprehensive Cancer Network) - doporučuje vyšetřovat 9 genů (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, NTRK, MET, RET, HER2, KRAS)
- V ČR se reflexně vyšetřují mutace EGFR, ALK, ROS1 a membránová exprese PD-L1
- ČR - stanovení dalších potencionálních molekulárních markerů (KRAS, BRAF, PIK3CA, RET, MET, NTRK 1, 2, 3 apod.) je možné na vyžádání onkologa
- Nutnost je dostatek materiálu k vyšetření

Komplexní molekulární testování metodou NGS (next generation sequencing)

- Jedná se o komplexní vyšetření somatických aberací na úrovni DNA (27 genů) a RNA (12 genů), které je prováděno výhradně na základě indikce multidisciplinárního indikačního semináře KOC (zatím) a nenahrazuje stávající algoritmy prediktivního testování.
- Testování metodou NGS je aktuálně prováděno na žádost onkologa buď v průběhu onemocnění, nebo hned v rámci primodiagnózy.
- (podrobněji viz <http://www.patologie.info/soubory/all/NGS.pdf>)

NGS pohled klinika

- Z pohledu klinika je sekvenování nové generace (next generation sequencing - NGS) přínosné, protože umožňuje v mnoha případech prokázat mutaci, která indikuje podání cílené léčby ihned po stanovení diagnózy a nebo při progresi.
- Počet léků, které se podávají na základě průkazu řídicích mutací stoupá.
- Vzhledem k tomu, že nemocní, kteří jsou nositeli sensitivujících mutací, jsou velmi často rezistentní k chemoterapii a přitom velmi dobře odpovídají na terčovou léčbu, považují z pohledu klinika využití NGS již v době stanovení diagnózy za přínosné pro další osud nemocného.

Děkuji za pozornost