PharmAround
NADAČNÍ FOND

CZECRIN*onco* – RASmiR, GastroPET, GENESIS, EVOLUTION….

PETER GRELL, RADKA OBERMANNOVÁ

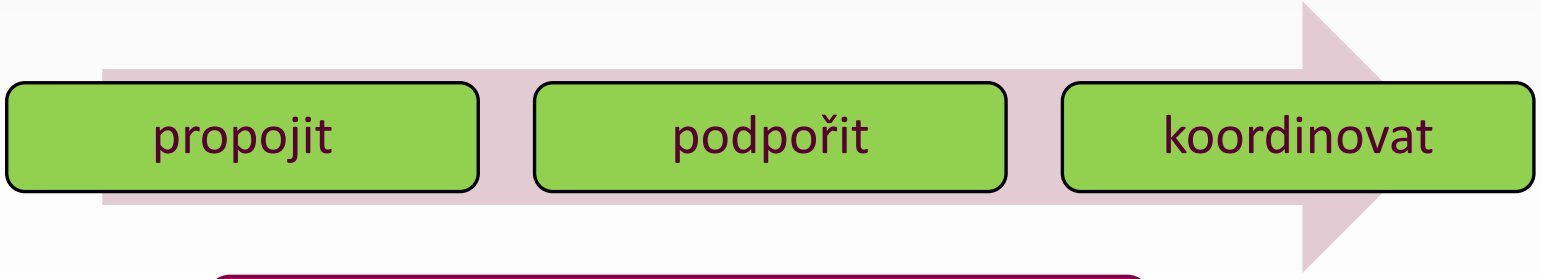
(MOÚ A LF MU)

CZECRIN*onco* = multicentrická spolupráce na akademických klinických studií v onkologii solidních tumorů

Navázat na probíhající spolupráci a rozvinout ji do formy multicentrické spolupráce

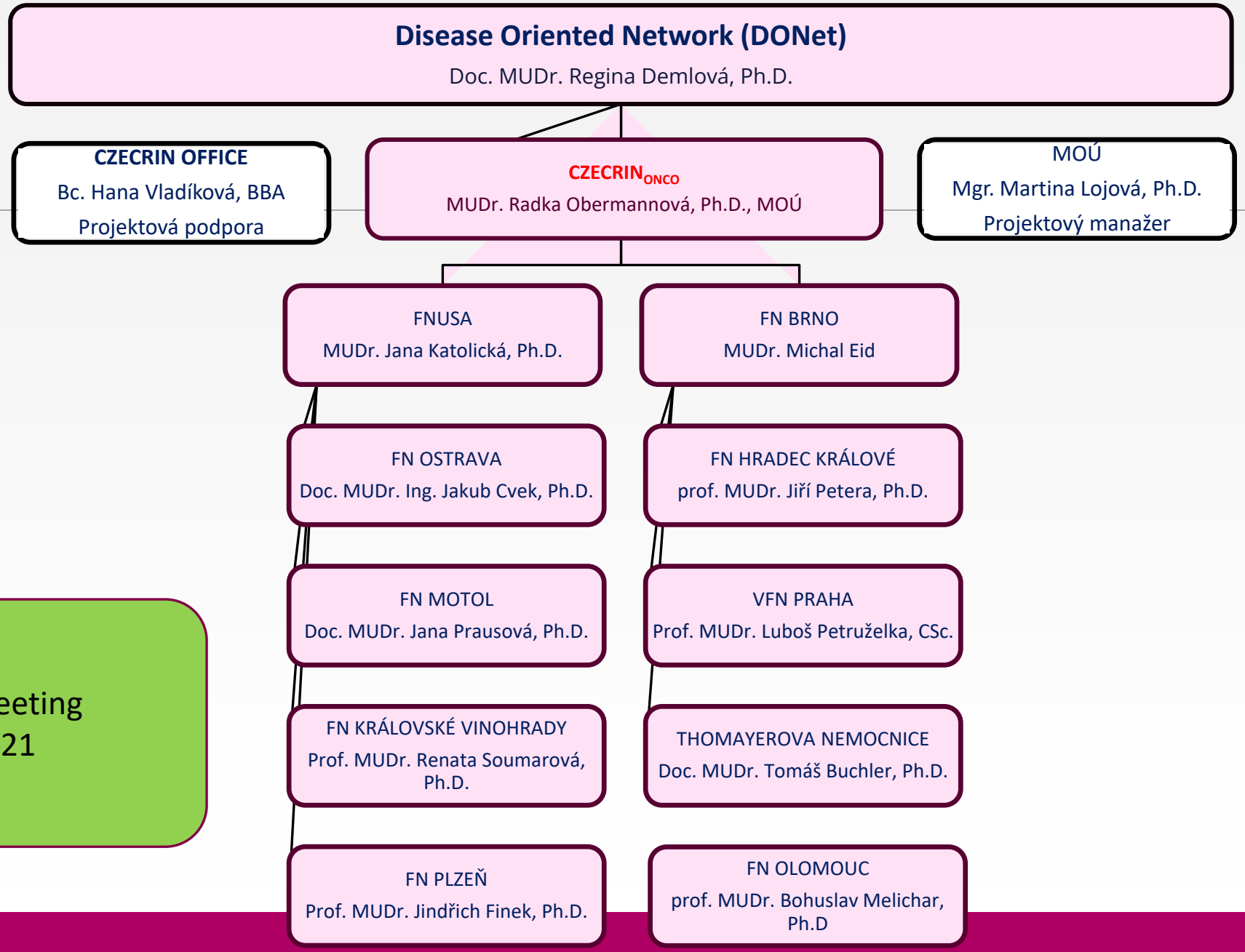
Provádět multicentrická klinická hodnocení s dopadem do klinické praxe

Aktivita od všech členů



Otevřená platforma

Akademické klinické studie



Kick Off Meeting
23.4.2021

Akademické studie CZECRIN*onco*

RASmiR

- Racionální výběr Anti-EGFR terapie v první linii léčby pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem wild-type KRAS / NRAS na základě použití molekulárního prediktoru miR-31-5p

GastroPET

- „Sequential FDG-PET and Plasma/Tissue miRNA as a Biomarkers of Preoperative Treatment Strategy in Locally Advanced Oesophago-Gastric Cancer; (GastroPET)

GENESIS

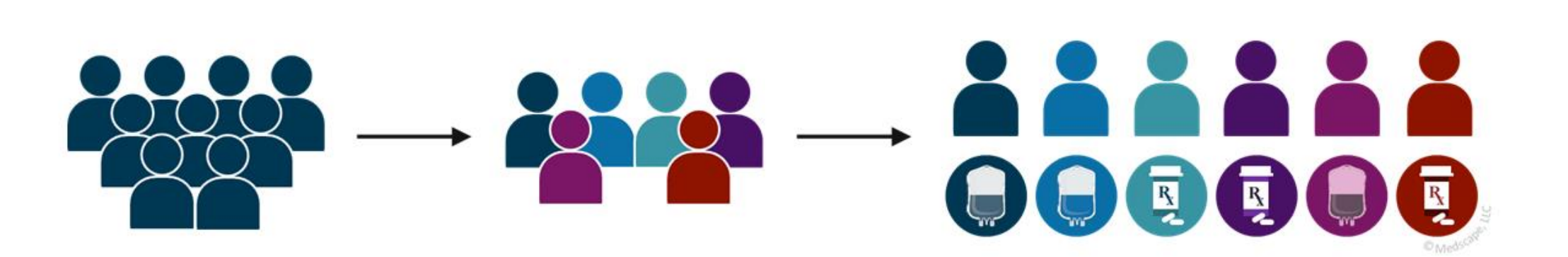
= **G**enomic Alterations Platform for **N**ext Clinical **S**tudies

- Platforma pro multicentrickou spolupráci v oblasti molekulárních tumor boardů
- Podpora translačního a klinického výzkumu v onkologii solidních nádorů, včetně personalizovaných klinických studií a léčby vzácných nádorů

Precizní medicína v klinické praxi solidních nádorů

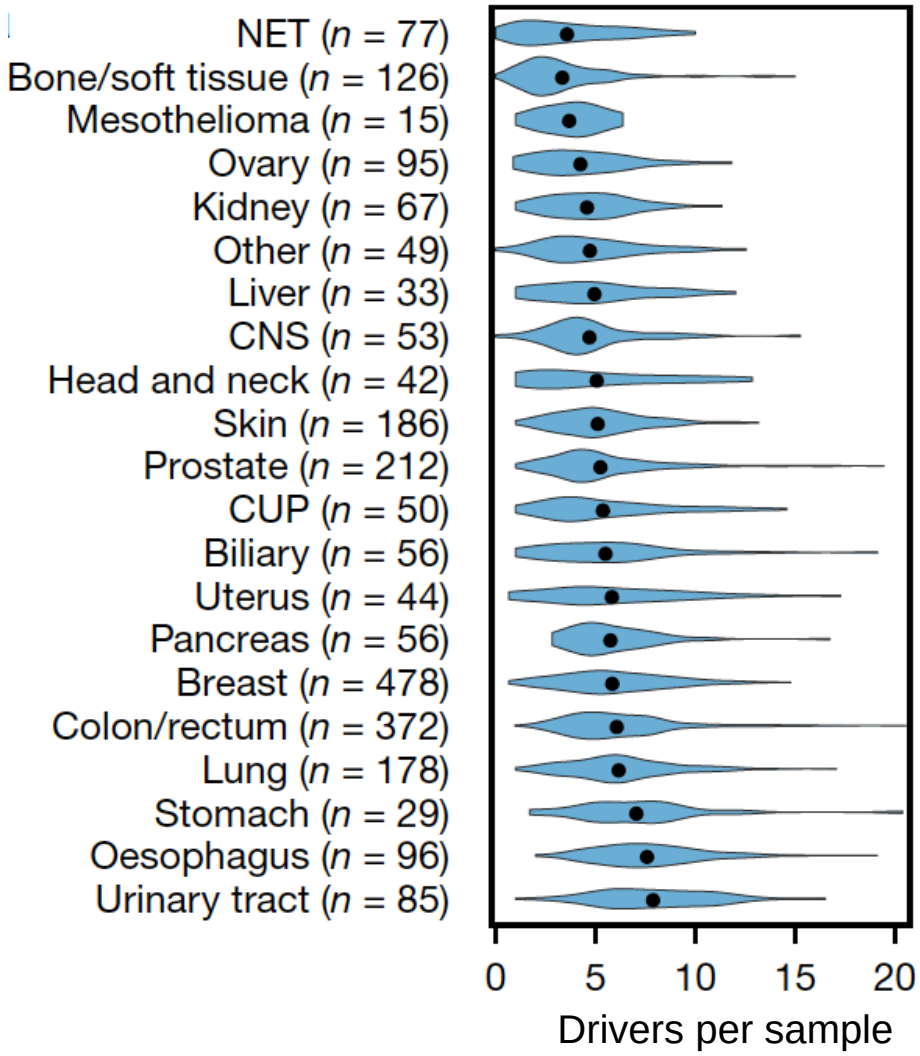
Personalizovaná a precizní medicína

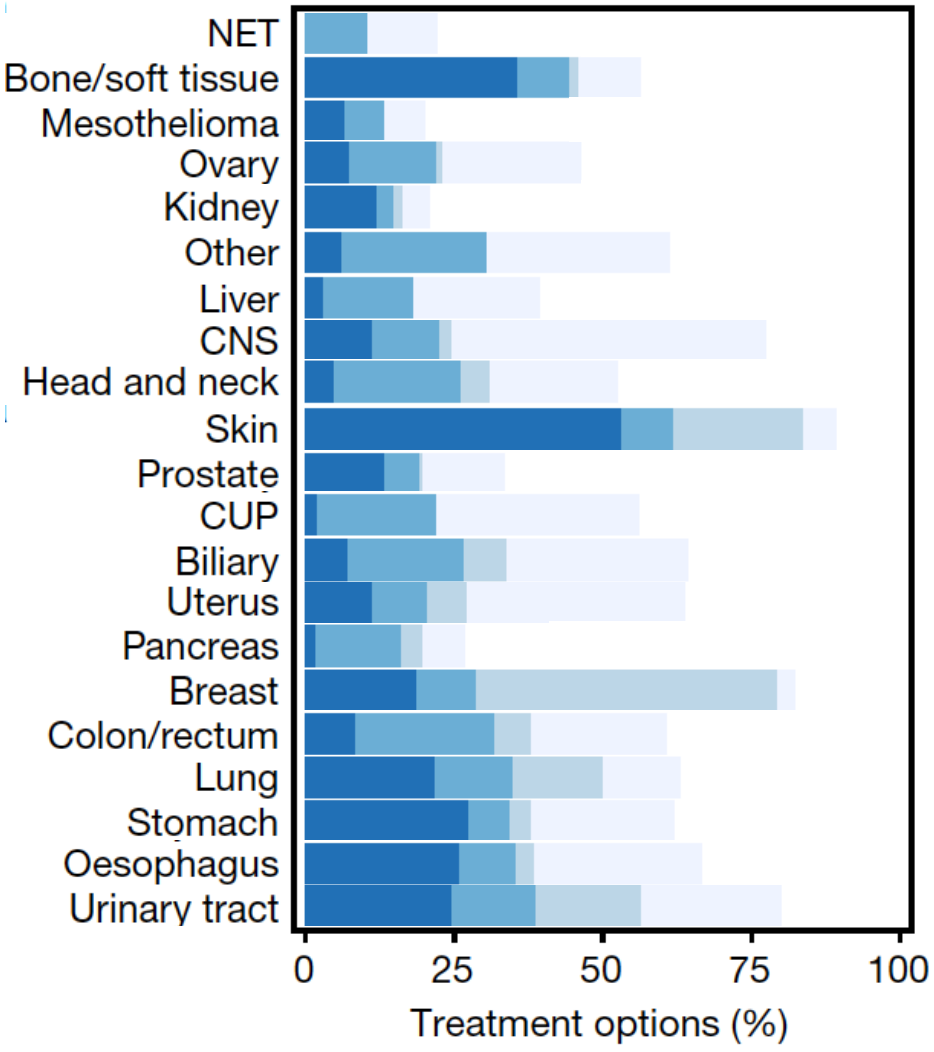
Personalizovaná medicína představuje léčbu, která je individuálně upravena pro každého konkrétního pacienta



Precizní medicína se snaží o indikaci terapie na základě klasifikace pacienta do menších subpopulací s onemocněním určité biologické charakteristiky a s tím související odpovědí na specifický typ léčby

Identifikace driver mutací a targetovatelných alterací





Biomarkers with either approved therapy or guidelines
(on-label for that tumor type)
(off-label for other tumor type)

- A on-label
- A off-label

Biomarkers with strong biological evidence or clinical trials indicating that they are actionable
(on-label for that tumor type)
(off-label for other tumor type)

- B on-label
- B off-label

Priestley et al, Nature, 2019

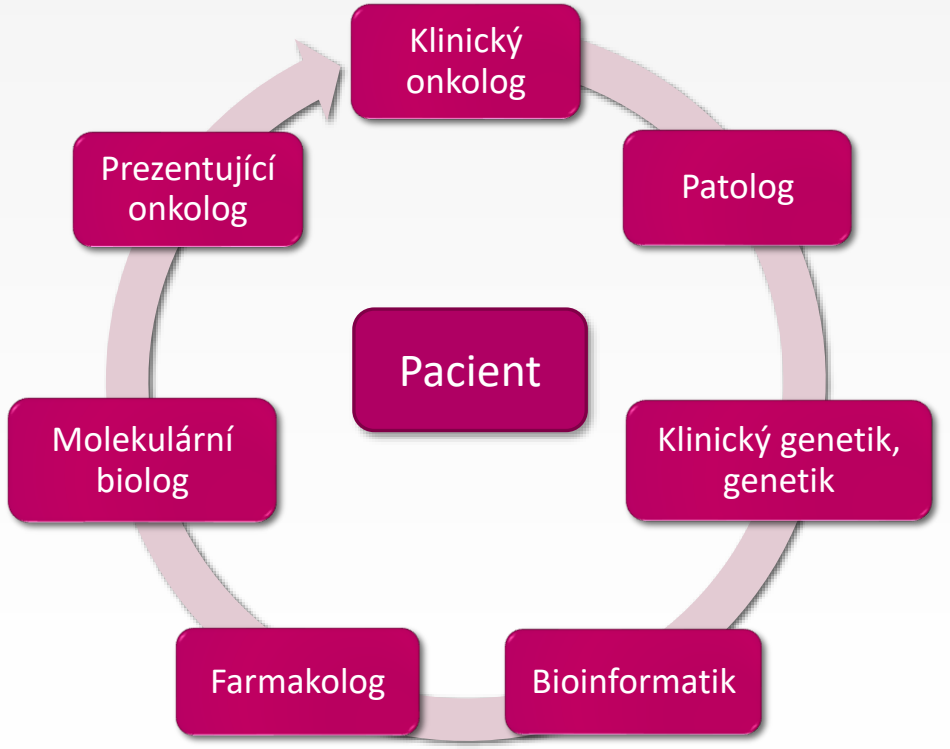
Molekulární tumor board

Molekulární tumoru board (MTB)– multioborová indikační komise pro precizní onkologii

multioborová spolupráce – klinický onkolog, patolog, molekulární biolog, genetik, farmakolog, bioinformatik

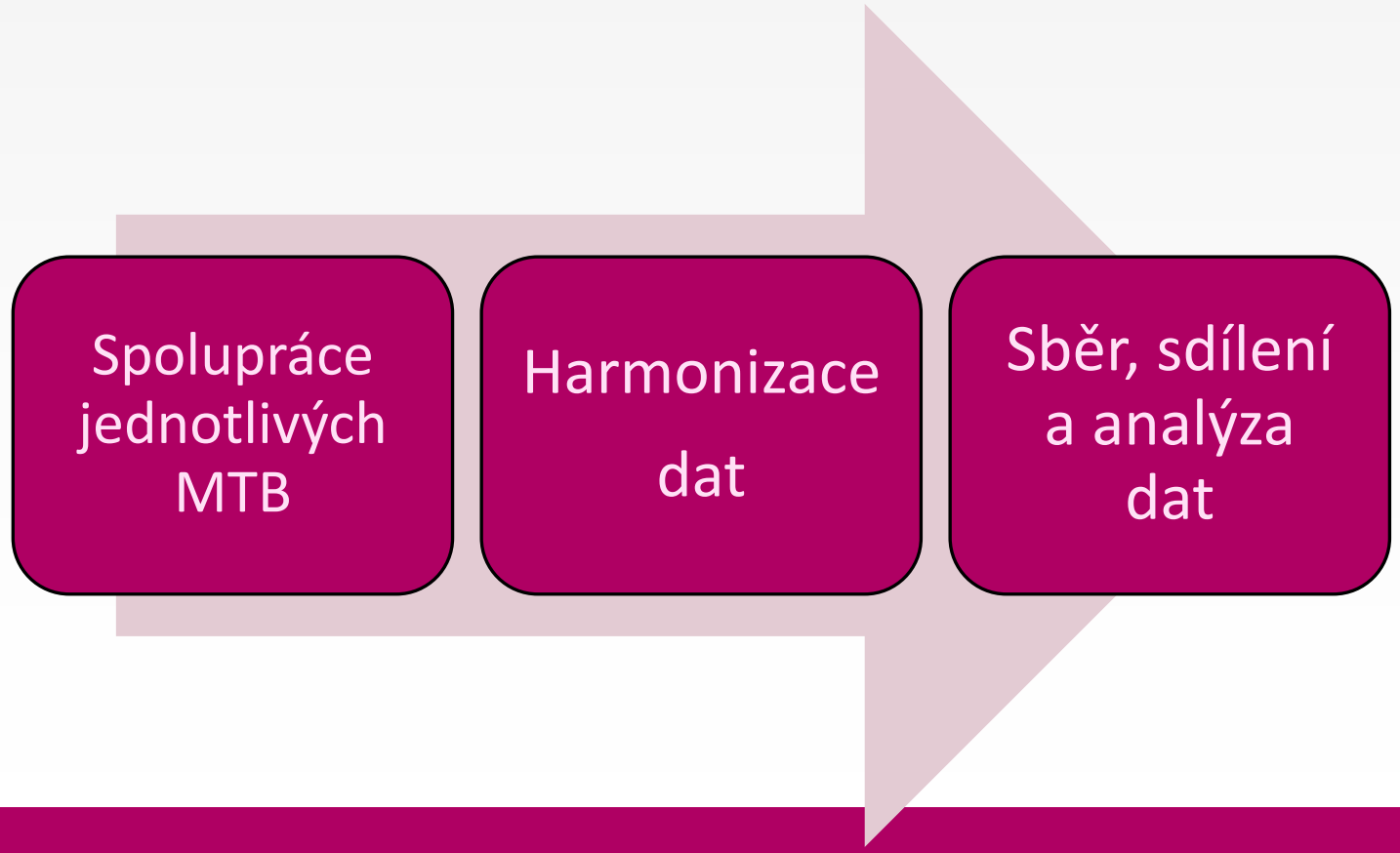
Význam MTB :

- Indikace terapie
- Kolekce dat – registr GENESIS
- Vyhodnocování indikace NGS testování
- Vyhodnocování efektivity terapie



GENESIS

= Genomic Alterations Platform for **N**ext Clinical **S**tudies

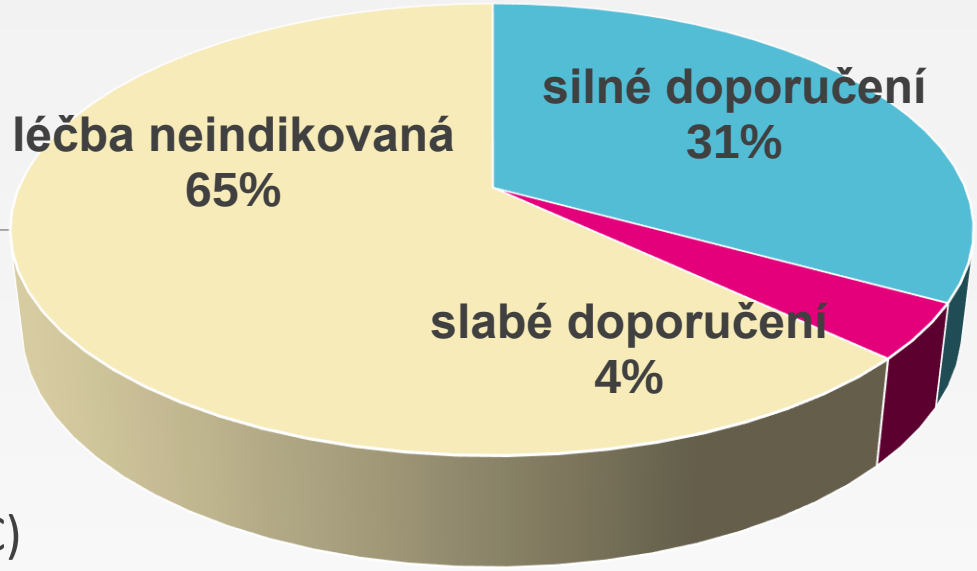


Molekulární tumor board v MOÚ

- V Masarykově onkologickým ústave založen molekulární tumor board v listopadu 2019
- Doposud projednáno celkem přes 250 pacientů
- Komplexní molekulární profilování v letech:

  V roce 2019 – 10 pacientů
  V roce 2020 – 27 pacientů
  V roce 2021 – 153 pacientů
  V roce 2022 – zatím 84 pacientů

Indikace terapie



Ze 212 pacientů u 74 **indikovaná terapie (35%)**

- **65 silné doporučení (31%)**
- **9 slabé doporučení (4%)**

Kategorizace doporučení dle ESMO ESCAT a OncoKB (MSKCC)

Indikovaná terapie: **imunoterapie check-point inhibitory**, **PAPRi**, BRAFi, PIK3CAi, NTRKi, CDK inhibitory, mTORi, IDHi, FGFRi, anti-HER2

Alterace: vysoký TMB, NTRK fůze, deficience HR, IDH1 mutace, FGFR fúze, BRAF mutace, EGFR mutace, PDGFR fůze, MET fúze, PIK3CA mutace

Výsledky terapie

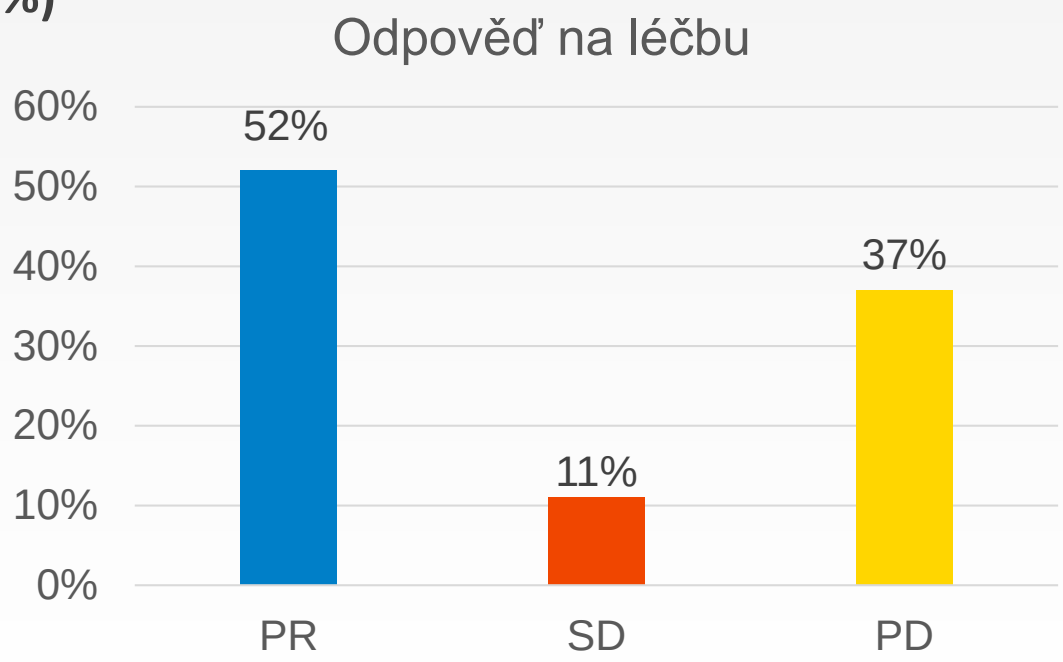
Na základě indikace:

- **33 pacientů léčba zahájena dle doporučení (50,1 %)**
- 23 % zatím nebylo nutné zahájit terapii
- u 5 pacientů došlo ke zhoršení stavu
- 6 neznámo

Efekt terapie možné hodnoti u 27 pacientů

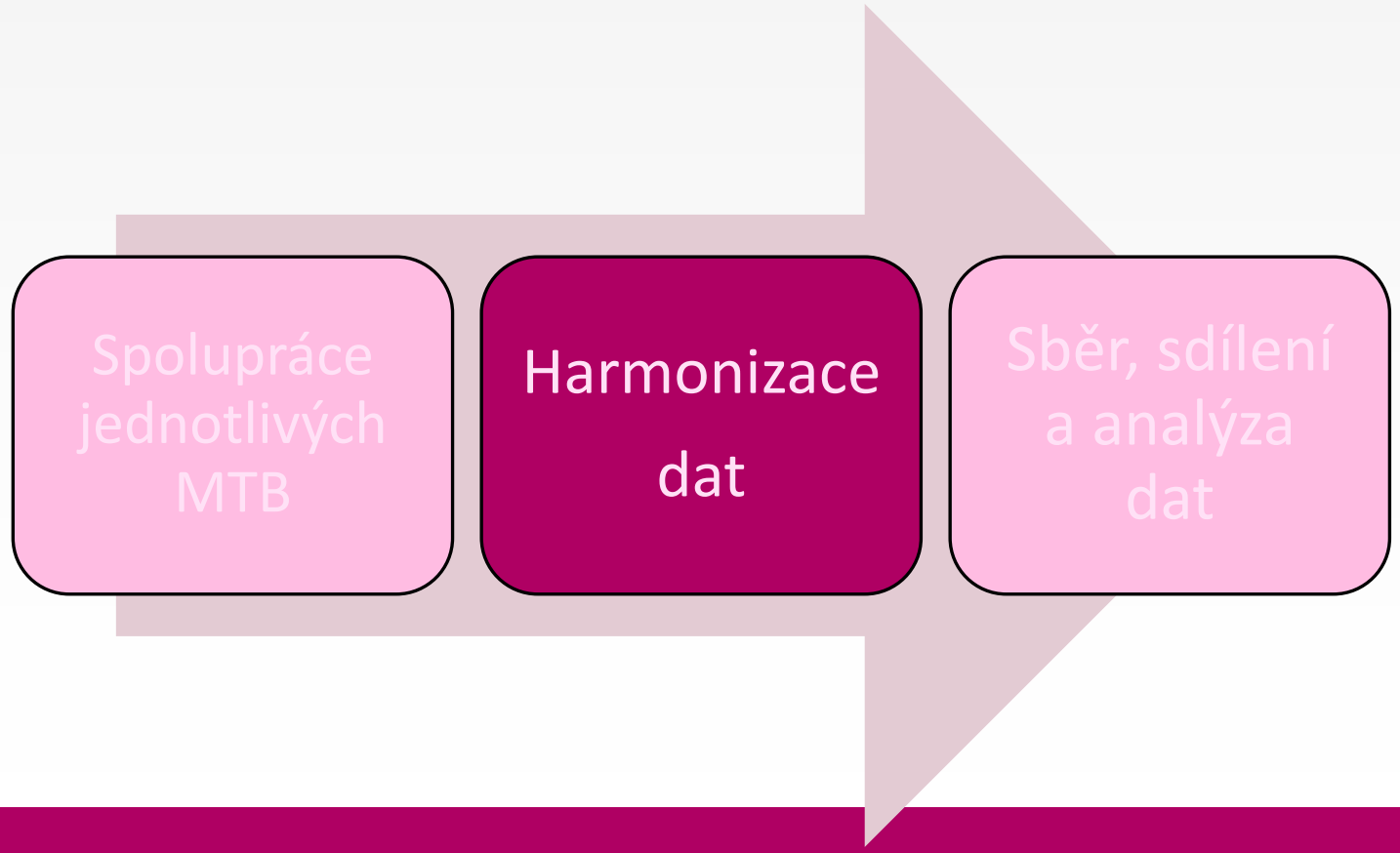
- **Parciální odpověď u 14 (52 %)**
- **Stabilizace onemocnění (11 %)**
- **Progrese u 10 pacientů (37 %)**

- **Kontrola onemocnění u více než 60% pacientů**



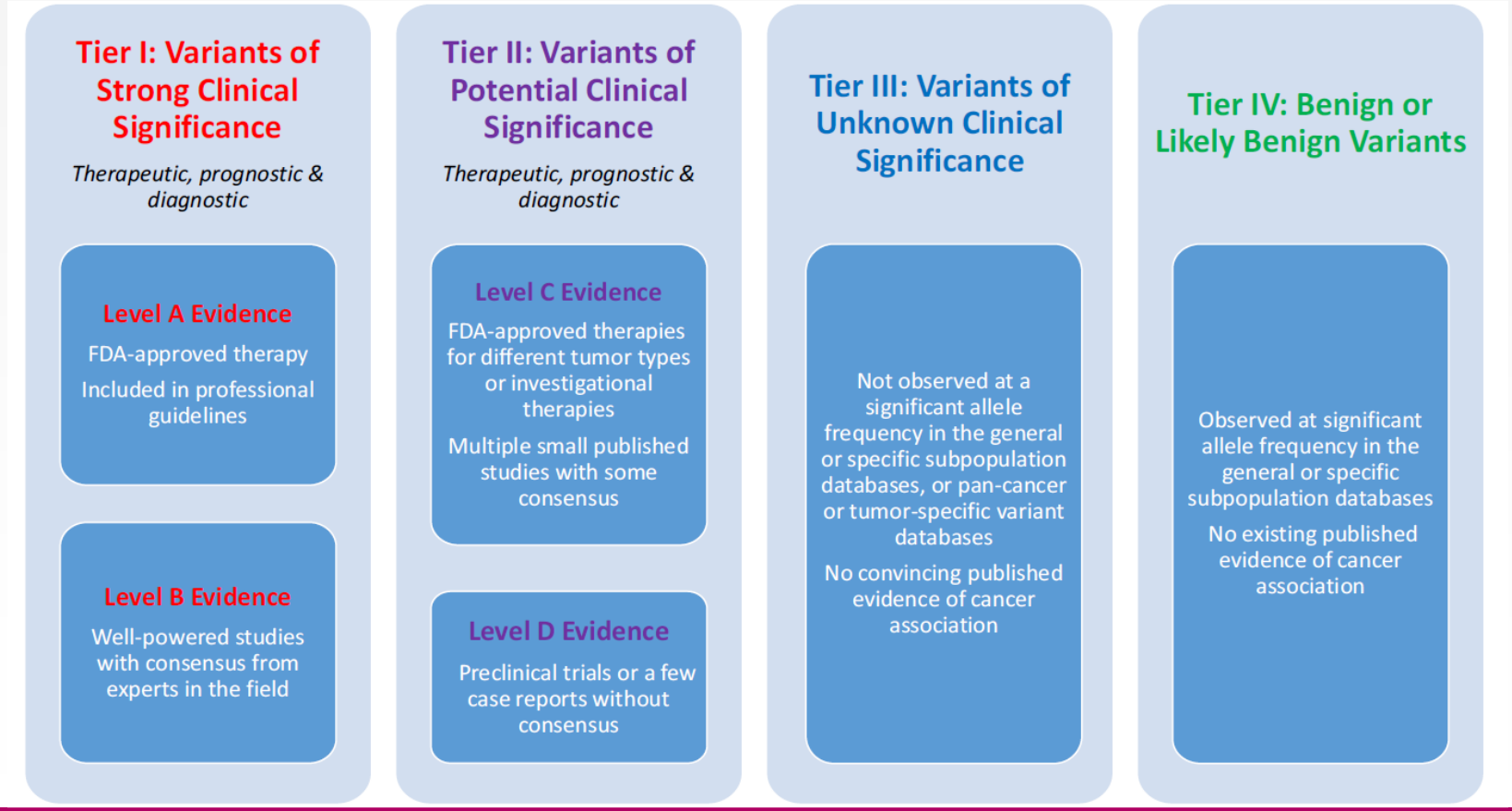
GENESIS

= Genomic Alterations Platform for **N**ext Clinical **S**tudies



Harmonizace reportování genomický dat

- **Konsenzus reportování somatických variant** Association for Molecular Pathology, American Society of Clinical Oncology a College of American Pathologists



Li et al, J Mol Diagn. 2017 Jan; 19(1): 4–23.

Harmonizace léčebných doporučení

ESMO doporučení ohledně NGS **testování** a **indikace** terapie

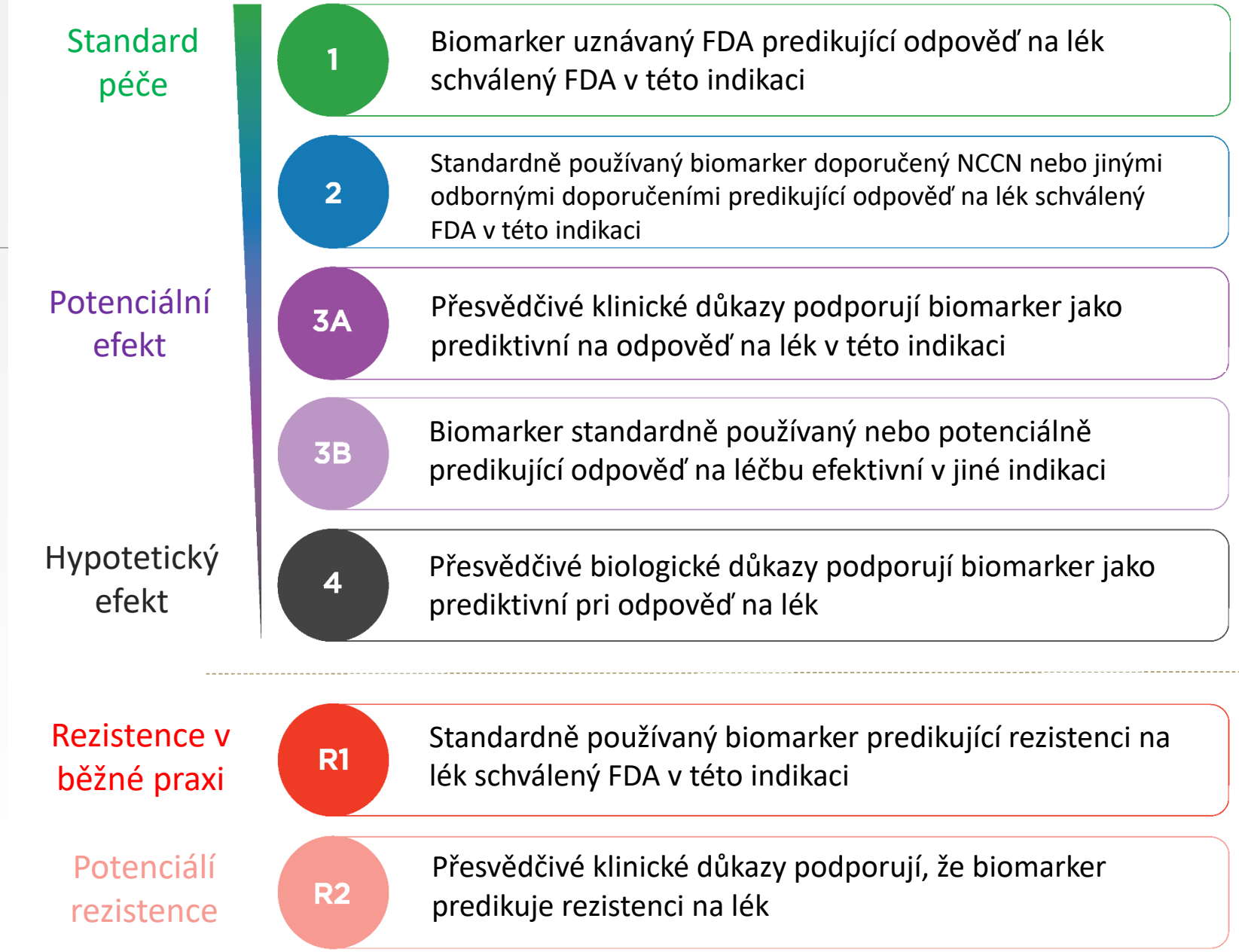
ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)

- **Tier I: Léčba** a asociovaný molekulární cíl vhodný **do běžné klinické praxe a doporučení je standardem péče**
- **Tier II: Potenciální (investigativní) léčba a cíl,** který pravděpodobně definuje populaci pacientů, kteří benefitují z terapie **ale je potřeba více dat**
- **Tier III: Klinicky benefit byl prokázán u jiného typu nádoru nebo souvisejícího molekulárního cíle**
- **Tier IV: Prokázané efekt inhibice molekulárního cíle v preklinických modelech**
- **Tier V:** Evidence o efektivitě ale bez významného klinického benefitu v monoterapii ale s potenciálem efektivity v případě **kombinované terapie**

Mateo et al, Annals of Oncology 29: 1895–1902, 2018

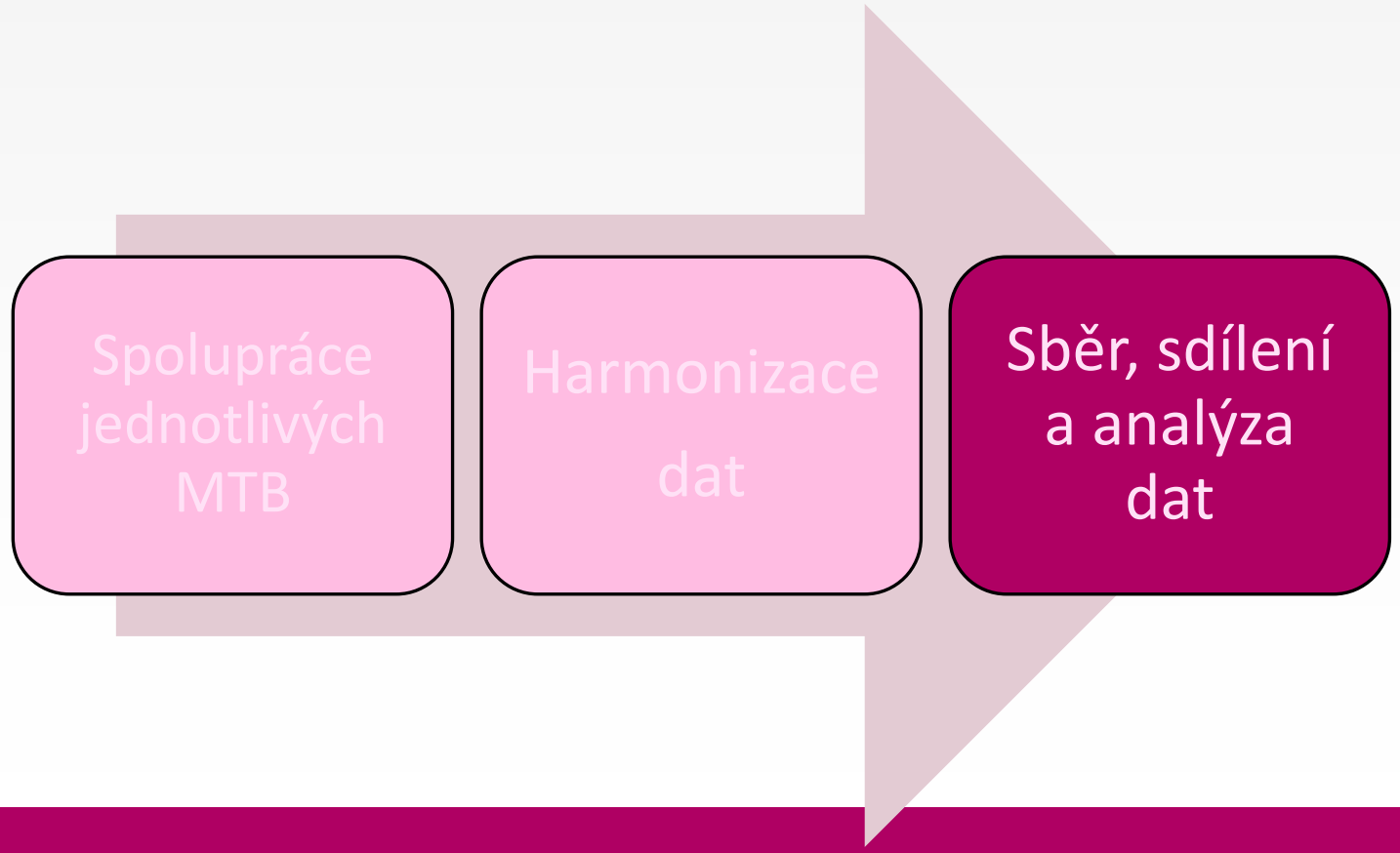
OncoKB

- Databáze vytvořená v **Memorial Sloan Kettering Cancer Cente**r, USA
- biologické a klinické informace o genomových alteracích
- První databází uznávanou **FDA**



GENESIS

= Genomic Alterations Platform for **N**ext Clinical **S**tudies



eCRF

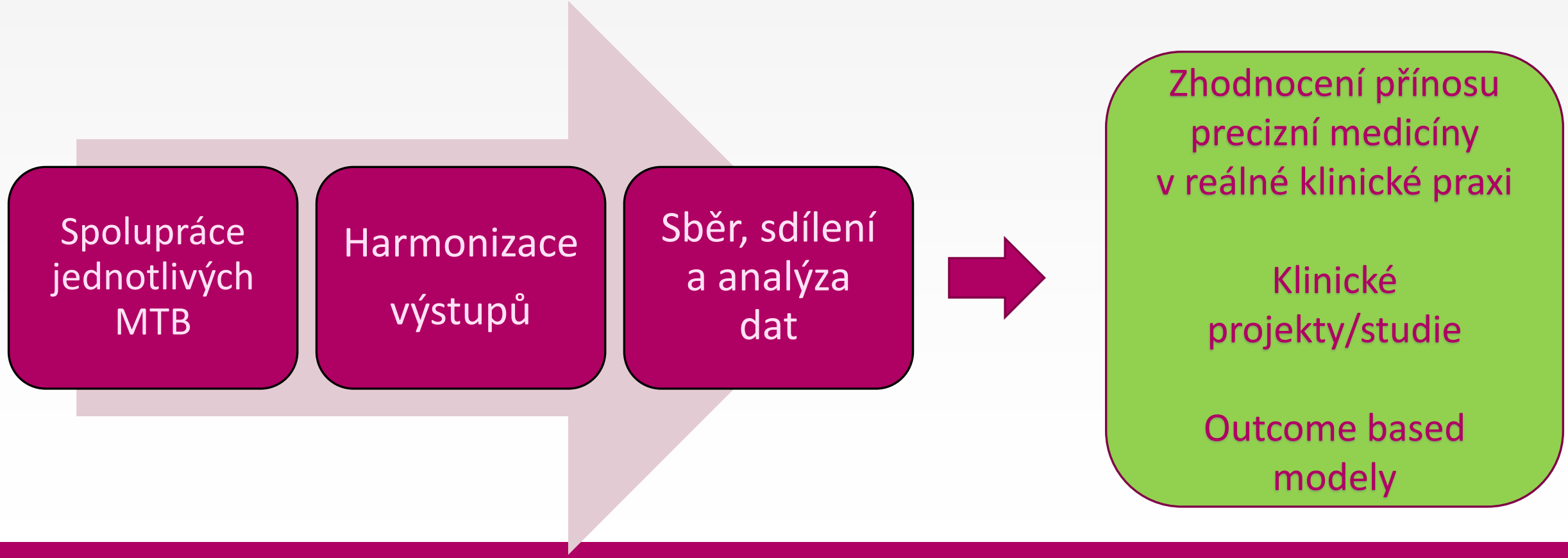
- **Demographic data**
  - Age (date of birth)
  - Gender
- **Tumour characteristics**
  - Date of diagnosis
  - ICD code
  - TNM classification
- **Biopsy**
  - Date of biopsy
  - Type of biopsy: Primary tumour / Metastasis (< 6 months)
- **Prior treatment**
  *For each of the **prior** treatment lines:*
  - Start of treatment (date)
  - Type of treatment (treatment regimen, i.e. FOLFOX, FOLFIRI…)
  - End of treatment (date)
  - Reason for end of treatment (PD/toxicity/other…)
  - Best response achieved during treatment
  - Date of PD

eCRF

- **Targeted treatment – Genomic Driven Treatment (GDT)**
  - Druggable target (Y/N)
  - Targeted variant
  - Other significant mutation/alteration
  - Indication of genomic driven therapy (GDT) (Y/N)
  - Date of decision for GDT
  - Start of treatment (Y/N, date) or reason for not starting GDT (not needed yet, drug not available, worsening condition, refusal, other)
  - Type of GDT (regimen, drug)
  - Best response achieved during GDT
  - End of GDT (date)
  - Reason for end of GDT
  - Date of death
  - Reimbursement of GDT (insurance company, SLP, self-paying, other)
  - Reimbursement by insurance company (Y/N/NA)
  - Patient insurance company

GENESIS

= **G**enomic Alterations Platform for **N**ext Clinical **S**tudies



EVOLUTION

= **E**arly Intergrati**O**n of **T**arget Therapy in First Line Treatment of Metastatic Upper G**I** Cancers based on ctD**N**A Levels

- ctDNA umožňuje identifikovat případnou targetovatelnou molekulární alteraci v plasmě a je slibnou neinvazivní metodou k zhodnocení léčebné odpovědi,
- Včasné nasazení cílené léčby na základě stanovení molekulární progrese může zlepšit průběh onemocnění pacienta

Děkuji za pozornost

PharmAround
NADAČNÍ FOND