

A molekuláris profilvizsgálatok beépítése a klinikai stratégiába

Dr. Peták István



Dana-Farber Cancer Center

41	→	305
25%	→	90%
18%	→	<10%

(Gray SW et al. J Clin Oncol. 2014 May 1;32(13):1317-23.)



- Screens entire coding sequence of **236** cancer-related **genes** somatically altered in **solid cancers**
- Price **\$5800**
- **Marketed since 2012**
- 1500 physicians in **25 countries** ordered FoundationOne
- Reported **4,702 Clinical Tests in Q1 (May 2014)**
- **Interpretive report** provided that highlights the genomic alterations that are relevant to the patient and provides information about targeted therapies and clinical trials
- **CLIA-certified**

Foundation Medicine Inc.



- Screens entire coding sequence of **405 genes** altered in **hematologic malignancies**
- Price: **\$7200**
- **Marketed since 2014**
- Reported **4,702 Clinical Tests in Q1, 715** were the **FoundationOne Heme Test (May 2014)**
- **Interpretive report** that highlights the genomic alterations that are relevant to the patient and provides information about targeted therapies and clinical trials
- **CLIA-certified**

Foundation Medicine, Inc. (FMI) - NasdaqGS ★ Follow

21.24 May 19, 4:00PM EDT

Get the big picture on all your investments.

Sync your Yahoo portfolio now

Enter name(s) or symbol(s) GET CHART COMPARE EVENTS TECHNICAL INDICATORS CHART SETTINGS RESET

May 16, 2014: FMI 20.36





Caris Life Sciences Corp.

- Screens by multiple evidence-guided technologies — incl **IHC, FISH/CISH, PCR** and Next-Generation Sequencing (**NGS**)
- Somatic mutations tested – **45 genes**
- Price **\$5500**
- cancer profiling service on the market **since 2006**
- **60,000 cancer patients** by more than 6,000 oncologists in **at least 59 countries** diagnostic, prognostic and theranostic medicine
- **Molecular Intelligence™** is based upon a review of the world's clinical literature correlating biomarkers to drug response
- **ISO and CLIA certification**





MOLECULARHEALTH
BECAUSE PRECISION MATTERS

MolecularHealth, Inc.

- The company has **headquarters in The Woodlands, Texas; Basel, Switzerland; and Heidelberg, Germany.** The company is backed by Dietmar Hopp, former founder and CEO of software giant SAP
- MolecularHealth uses advanced information technologies (such as NGS)
- **TreatmentMAP™ Targeted Panel** is based on a panel of over **500 genes or the whole exome**
- Price: **\$5000**
- **Marketed since 2004**
- **Interpretive report** provided that highlights the genomic alterations that are relevant to the patient and provides information about targeted therapies and clinical trials
- **CLIA-certified**



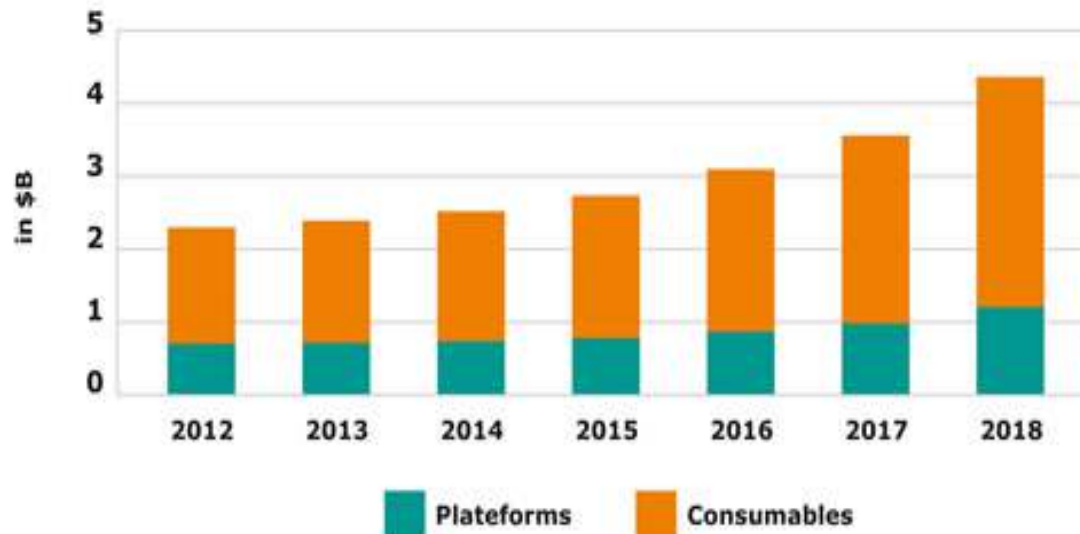


KPS Life Sciences Ltd.

- **Founded in 2003**, Budapest (Hungary), **Pioneering companion** diagnostics as a private company **in 2005**, therapy planning as a MDX provider private company – **2010**
- **NGS** platform-based test technology – **2011** , testing **58 genes**
- Price: **\$5100**
- Offices are in **Heidelberg** and **Budapest** but also has distributors and/or a network of partner oncologists in Romania (5), Czech Republic(1), Poland(2), Switzerland (2), UK (2)and Spain (2)
- **HeurAA**: accurate and fast detection of genetic variations with a novel heuristic amplicon aligner program for next generation sequencing.
- **ONCOMPASS™** Full is a premier molecular diagnostic and therapeutic information service – **includes clinical informations and treatment strategy services**
- KPS is **certified for ISO 9001.2008** quality standards and has achieved 100% accuracy (sensitivity and specificity) in three independent external quality assurance (EQA) trials for KRAS mutation testing, including the **EQA of the European Association of Pathologists**
- Publications in international journals such as *Cancer Research*, *Journal of Clinical Oncology* and *Nature Reviews Drug Discovery*.



Global Next Generation Sequencing market

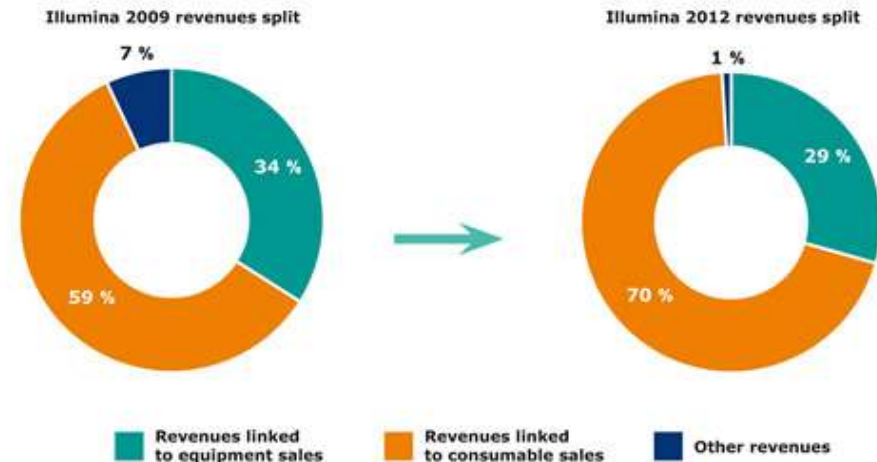


NGS technology companies

- Illumina Inc (50%+ m.share)
- Thermo Fischer Scientific Inc
- Roche 454
- Qiagen
- Pacific Biosciences of California
- (...)

Other vendors mentioned: 23andMe Inc., Ambry Genetics Corp., Axeq Technologies Inc., Beijing Genomics Institute, GeneDx, Fluidigm Corp., Foundation Medicine Inc., Good Start Genetics Inc., Helicos BioSciences Corp., Knome Inc., NABsys Inc., Oxford Nanopore Technologies Ltd., Pathogenica Inc., QIAGEN N.V, RainDance Technologies Inc., Sequenom Inc., Takara Bio Inc.

Illumina revenues split 2009/2012 evolution

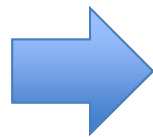


POST-CANCER GENOME AGE

2003



30,000 genes



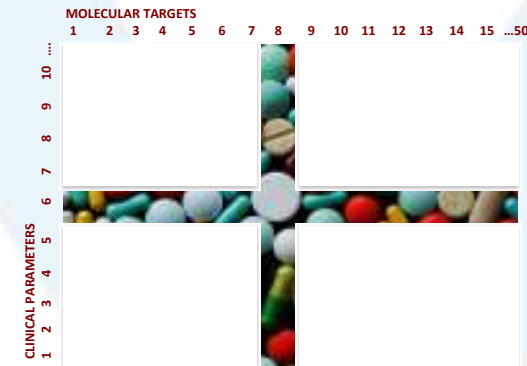
2013



138 “driver”
genes
1,5 million
mutations



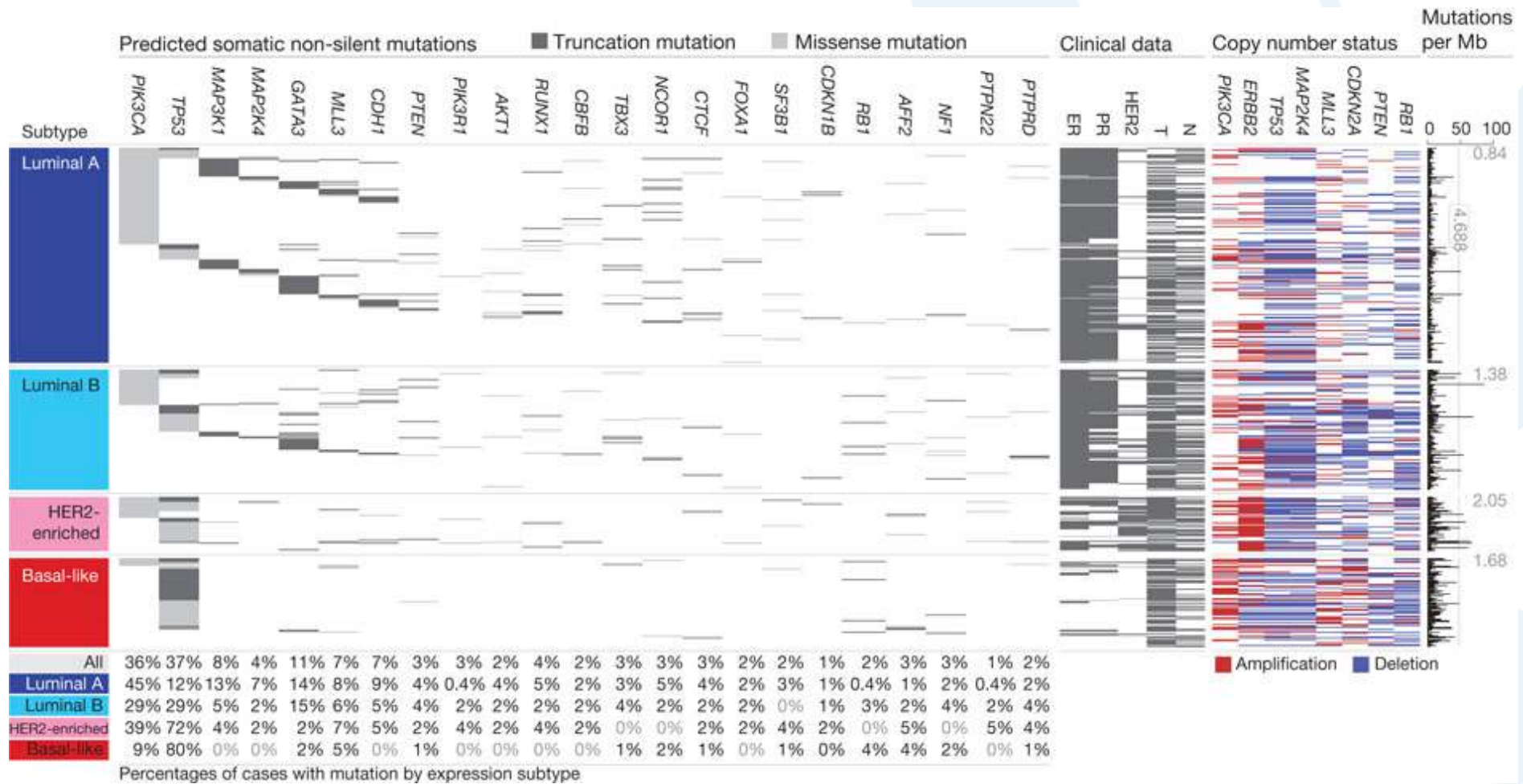
2014<



200<
Targeted
Drugs

BREAST CANCER GENOME

35 genes most frequently mutated



38 DRUGGABLE TARGETS IN BREAST CANCERS

Tyrosine Kinases

EGFR
ERBB2
ERBB3
ERBB4
KIT
PDGFRA
PDGFRB
ABL1
ABL2
DDR2
DDR1
FGFR2
FGFR3
FGFR4
JAK1
JAK2
JAK3
TYK2
ALK
ROS1
LTK
MET
MST1R

Ser/Thr Kinases

AKT1
AKT2
AKT3
BRAF
CDK4
CDK6
Cyclin D1

PIK3CA Pathway

PIK3CA
PIK3R1
PIK3R3
PTEN
INPP4B

BRCA1 or 2 mutations

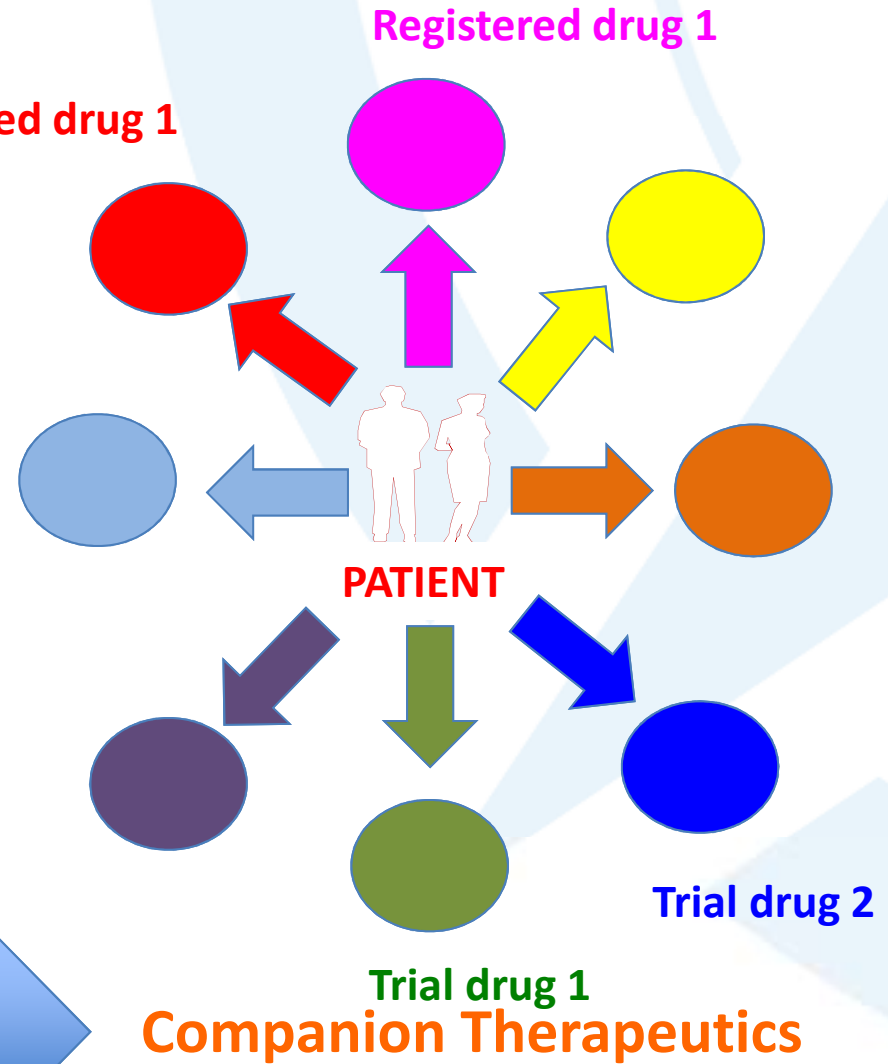
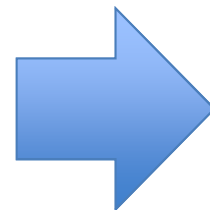
BRCA1 Germline
BRCA1 Somatic
BRCA2 Germline
BRCA2 Somatic

DC Koboldt *et al.* *Nature* **000**, 1-10 (2012)

The new concept of personalized medicine in oncology in 2014

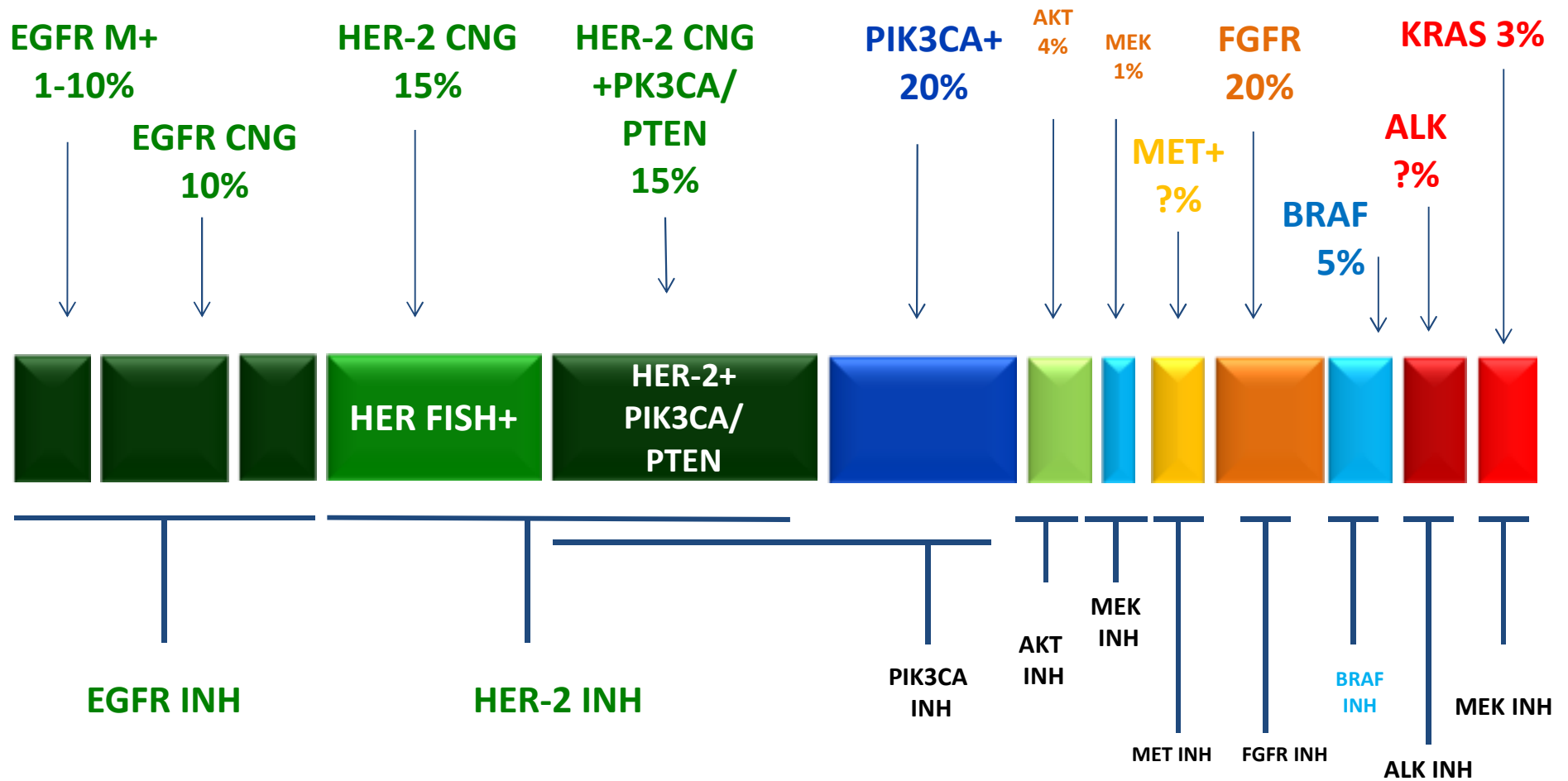


Companion Diagnostics



Companion Therapeutics

DISTRIBUTION OF DRUGABLE DRIVER GENES IN BREAST CANCER



ONCOMPASS™: 1st to integrate molecular and clinical information

Molecular Diagnostics



Molecular Diagnostics + Information Technology:
molecular information services



**ONCOMPASS™: Molecular Diagnostics + Information Technology +
Clinical Information: treatment strategy services**

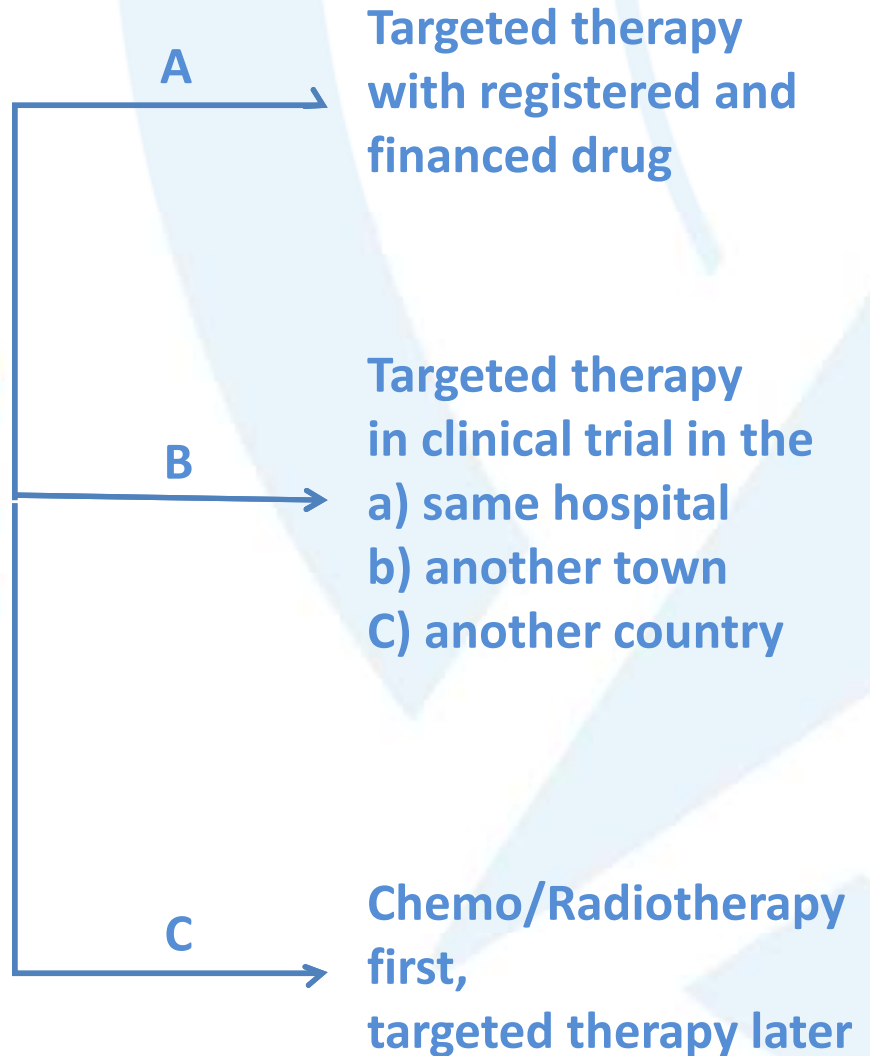


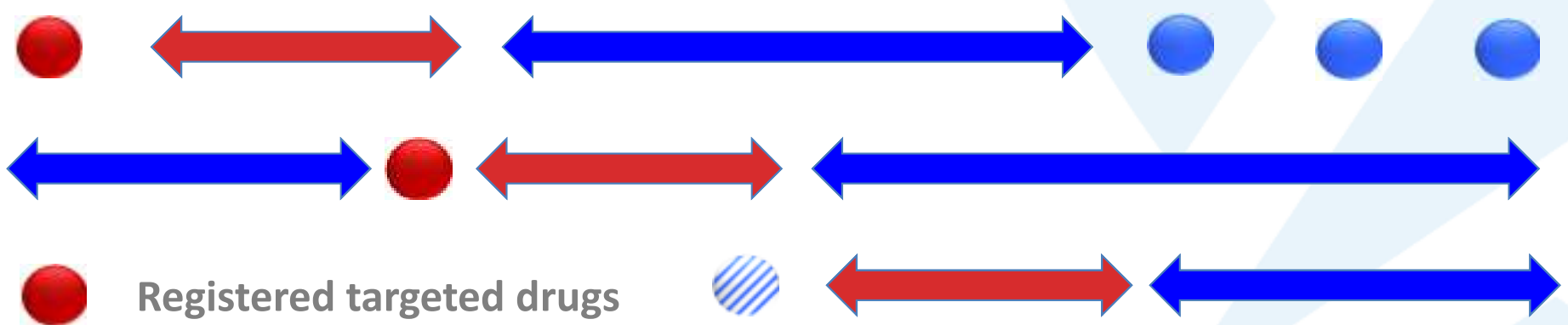
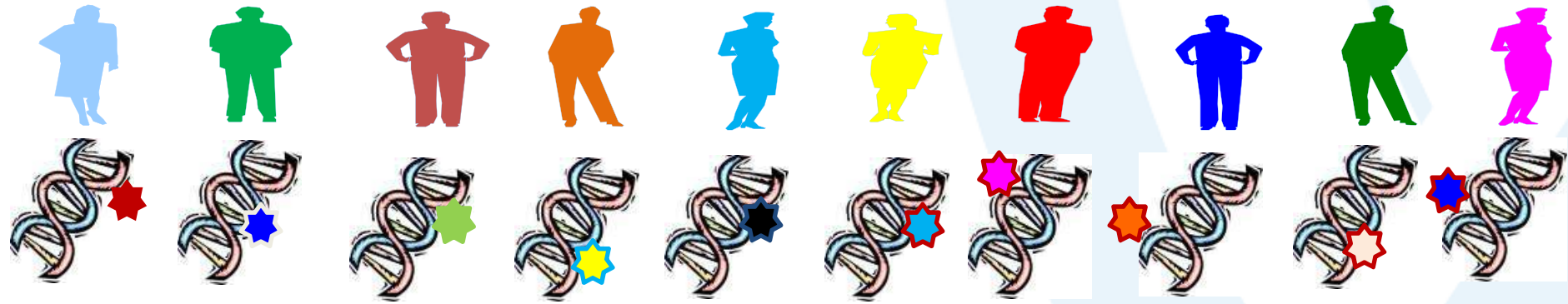
Is ONCOMPASS™ right for my patient?

**FIRST STEP:
consultation with an
oncologist**



- ✓ Surgical removal is not impossible?
- ✓ Is it incurable with current standard treatment ? (only palliative treatment available) (clinical trial recommended)
- ✓ Is there a high risk of recurrence?
- ✓ ECOG 0-1 (2) The general health condition is satisfactory (able to travel)







 Registered targeted drugs

 Not-registered targeted drugs

 Chemotherapy  Targeted clinical trial

 Chemotherapy  Chemotherapy trial

Mikor érdemes elindítani a vizsgálatot?

Tripla negatív

ha a neoadjuváns kezelésre nem reagált jól, akkor progresszió esetén kell indítani a molekuláris vizsgálatot a másodvonal tervezéséhez

ha az adjuváns terápia után 6 hónapon belül progrediál, akkor kell indítani a vizsgálatot a másodvonal tervezéséhez

ha a neoadjuváns kezelésre jól reagált vagy adjuváns kezelésre 6 hónapon túl recidívált akkor a 2. vonalas kezelés megkezdésekor kell elindítani a harmadvonal tervezéséhez

HER2 neg, ER+

ha a neoadjuváns kezelésre nem reagált jól, akkor progresszió esetén kell indítani a vizsgálatot a másodvonal tervezéséhez

ha az adjuváns terápia után 6 hónapon belül progrediál, akkor lehet indítani a vizsgálatot a másodvonal tervezéséhez

ha a neoadjuváns kezelésre jól reagált vagy adjuváns kezelésre 6 hónapon túl recidívált akkor a hormonkezelés rezisztencia kialakulás időpontjakor kell indítani a vizsgálatot, a 2. 3. vonal tervezéséhez. **Ilyenkor új mintavétel javasolt a vizsgálat számára.**

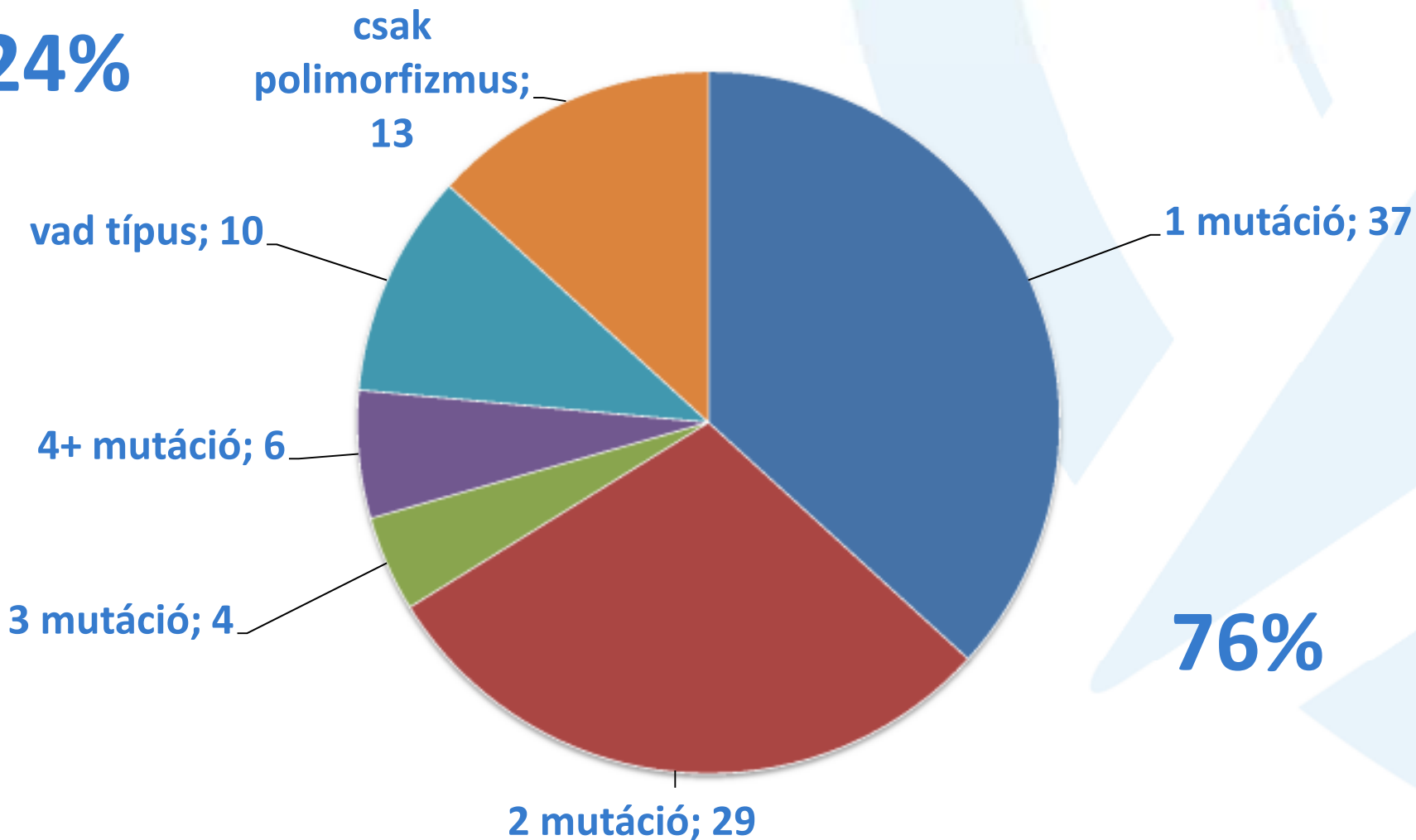
HER2 poz.

1. vonal után progresszió esetén

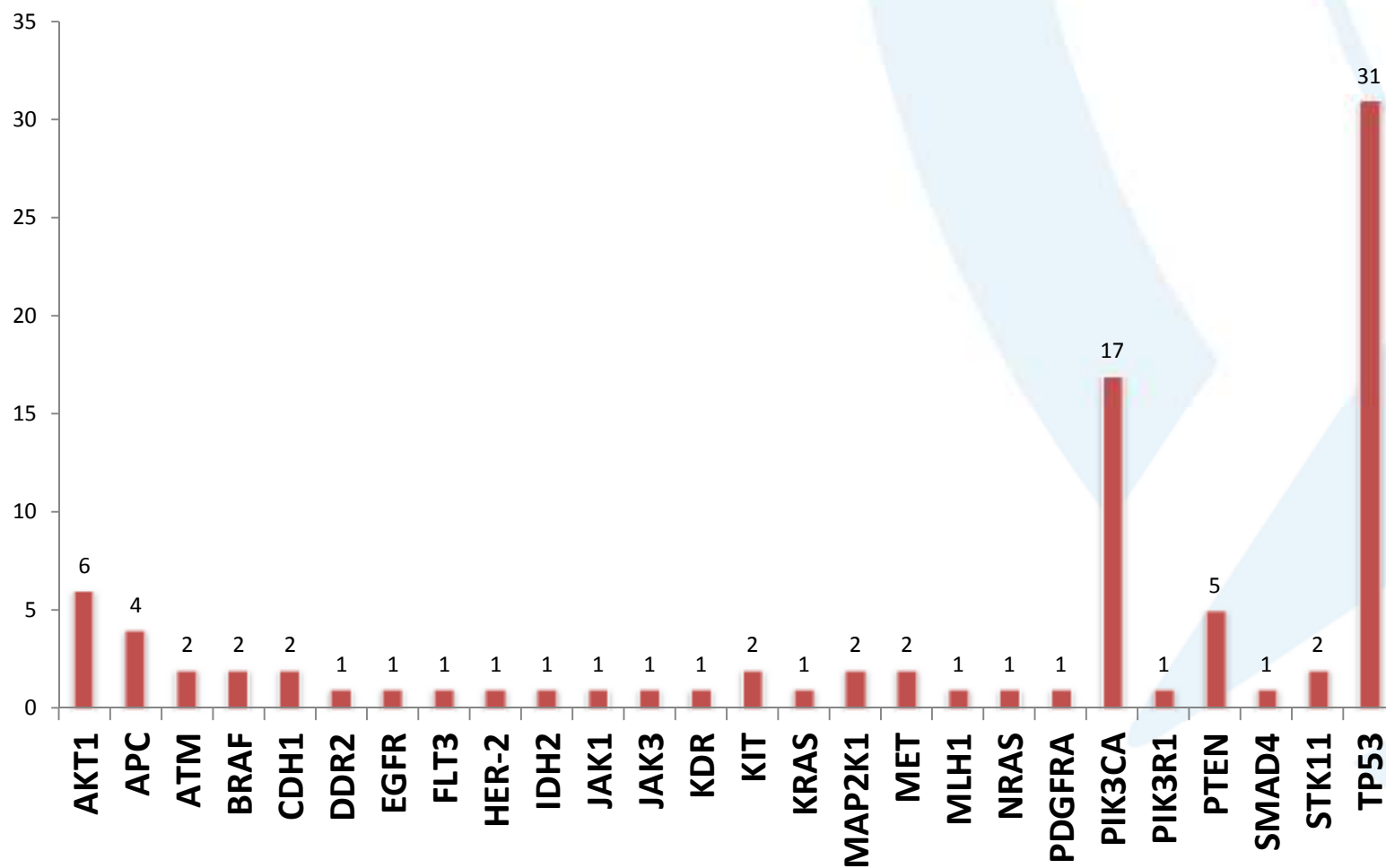
HER-2-gátló kezelésre (trastuzumab, lapatinib, TDM-1 stb.) kezdetben jól reagáló majd később progrediáló daganatok (másodlagosan rezisztens) esetében **új mintavétel javasolt.**

„driver” mutációk előfordulási gyakorisága 58 gén vizsgálata alapján (N=50)

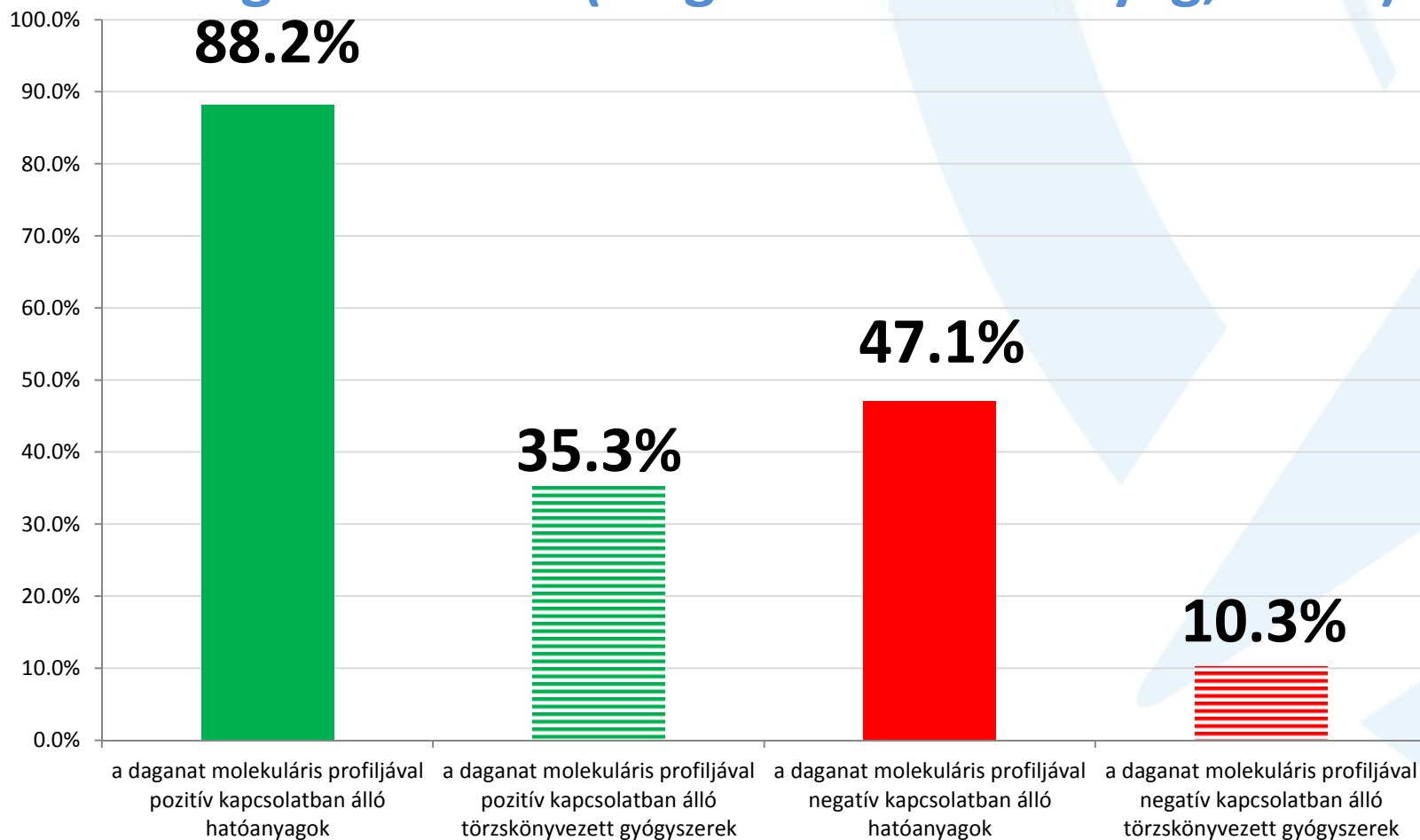
24%



„driver” gének előfordulási gyakorisága emlődaganatokban



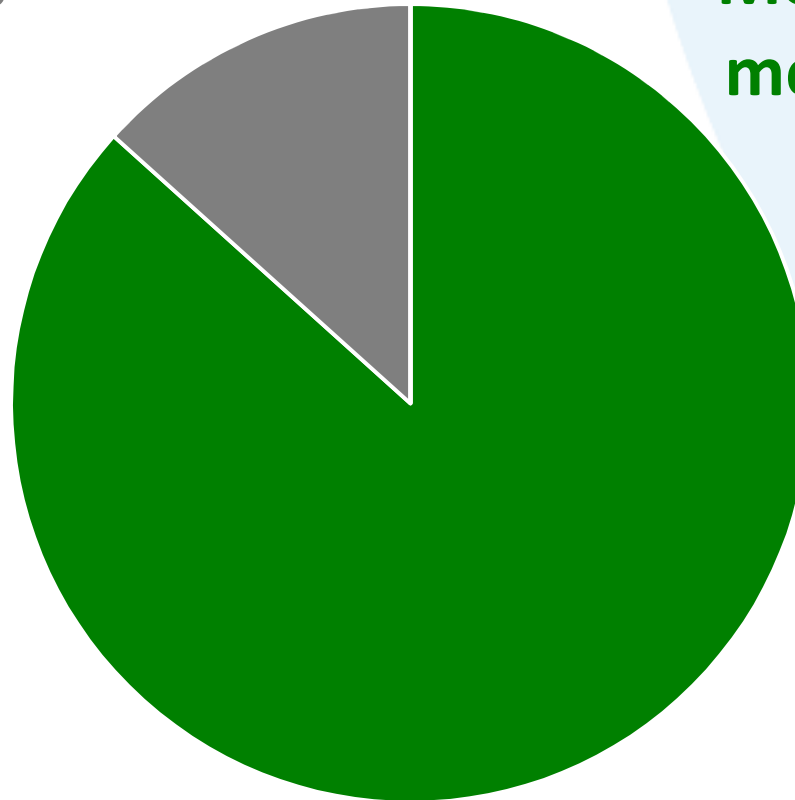
Molekuláris profil terápias relevanciája emlődaganatokban (58 gén 230 hatóanyag, N=50)



Lehetséges klinikai vizsgálatok azonosítása (58 gén 230 hatóanyag (N=50))

Molekuláris
profiltól
független
vizsgálat

10%



Molekuláris profilnak
megfelelő vizsgálat *

90%

* IMPACT (Initiative for Molecular Profiling and Advanced Cancer Therapy) in the University of Texas MD Anderson Cancer Center, USA*

BETEG ADATAI	
ONCOMPASS [™] ID: xxxx Név: xxxx Születési dátum: xxxx	Minta azonosítószáma: xxxx Primer daganat lokalizációja: emlő Szöveti típus: Invasív ductalis carcinoma
KONZULENS ORVOS ADATAI Név:	Intézmény:
KEZELŐ ORVOS ADATAI Név:	Intézmény:

MOLEKULÁRIS PROFIL	
MUTÁNS GÉNEK APC-E1451K, KIT-M541L, KDR-Q472H, PTEN-L57F5*6, TP53-L194F, TP53-H193P, DDR2-L623F	KORÁBBI MOLEKULÁRIS VIZSGÁLAT EREDMÉNYE HER-2 pozitív, ER pozitív
VAD TÍPUSÚ GÉNEK ABL1, AKT1, ALK, ATM, BRAF, CDH1, CDKN2A, CHEK2, CSF1R, CTNNB1, EGFR, ERBB4, EZH2, FBXW7, FGFRL1, FGFRL2, FGFRL3, FLT3, GNAI1, GNAS, GNAQ, HNF1A, HRAS, IDH1, IDH2, IGF1R, JAK1, JAK2, JAK3, KRAS, MAP2K1, MET, MLH1, MPL, NOTCH1, NPM1, NRAS, PDGFRA, PDGFRB, PIK3CA, PIK3R1, PTPN11, RBI, RET, SMAD4, SMARCB1, SMO, SRC, STK11, TGFBR2, VHL	FISH POZITÍV GÉNEK - FISH NEGATÍV GÉNEK FGFR1, MET, PIK3CA
MOLEKULÁRIS VIZSGÁLAT EREDMÉNYEINEK FUNKCIONÁLIS ÉRTEKELESE	
DRIVER RÁK GÉNEK HER-2 PTEN TP53	INDIREKT CELLPONT GÉNEK - mTOR, PI3K, AKT, WEE1

HER-2, ER, PTEN, p53, mTOR, PI3K, AKT, STK11, WEE1

DAGANAT MOLEKULÁRIS PROFILJÁVAL POZITÍV KAPCSOLATBAN ÁLLÓ HATÓANYAGOK	
EBBEN A TUMORTÍPUSBAN TÖRZSKÖNYVEZETT lapatinib(***), trastuzumab(***), TDM-1(***), pertuzumab(***) (HER-2), anti-ösztrogének (†) (ER)	EBBEN A TUMORTÍPUSBAN NEM TÖRZSKÖNYVEZETT tamoxifen(†), everolimus(†), metformin (†)(PTEN) afatinib(***)(HER-2) HER-2 inhibitor + PTEN inhibitor + anti-ösztrogének (****)
KLINIKAI FEJLESZTÉS ALATT	
MM-302, MGAH22, NERATINIB, AV-412 (HER-2) MK2206, AFURESERTIB, GSK2141795, AZD5363, TRICIRBINE, ARQ 092, GDC-0068, LY2780301, SR13668, ATI3148, GSK690693, PF-04691502, BEZ235, P7170, DS-7423, GDC-0980, PKI179, RAPAMYCIN, CC-223, RIDAFOROLIMUS, AZD2014 (PTEN) MK-1775 (TP53)	

DAGANAT MOLEKULÁRIS PROFILJÁTÓL FÜGGETLEN HATÓANYAGOK	
EBBEN A TUMORTÍPUSBAN TÖRZSKÖNYVEZETT BEVACIZUMAB	EBBEN A TUMORTÍPUSBAN NEM TÖRZSKÖNYVEZETT AFLIBERCEPT, AXITINIB, REGORAFENIB, PAZOPANIB, SORAFENIB, SUNITINIB, VANDETANIB
KLINIKAI FEJLESZTÉS ALATT	
AKN-028, AMG 208, AMG 319, AMG 337, ARQ 736, ASP-3026, AT9283, AUY922, AXL1717, AZD0424, AZD1480, AZD4547, AZD8330, BAY1000394, BGJ398, BGT226, BKM120, BMN 673, BMS-777607, BMS-911543, BRIVANIB, BYL719, CEDIRANIB, CGM097, CH5424802, CRENOLANIB, DALOTUZUMAB, DEMCIZUMAB, DKN-01, DOVITINIB, DS-3032b, E-3810, E6201, EMD 1204831, EMD 1214063, ERISMODEGIB, FORETINIB, GANITUMAB, GDC-0623, GDC-0941, GDC-0973, GOLVATINIB, GSK1059615, GSK1838705A, GSK2126458, GSK2636771, GSK343, GSK-461364, IMC-CS4, INIPARIB, JNJ-26854165, JNJ-42756493, KU 55933, LDK-378, LENVATINIB, LESTAURTINIB, LGX818, LINSITINIB, LJM716, LY2109761, LY2157299, LY2606368, LY287445, MASITINIB, MEDI-573, MEK-162, MGCD265, MIDOSTAURIN, MK-0752, MK-2206, MK-8242, MLN1117, MOMELOTINIB, NINTEDANIB, OLAPARIB, OLARATUMAB, ONARTUZUMAB, OSI-027, PACRITINIB, PD0325901, PD0332991, PD173074, PF-03084014, PF-04217903, PF-04856884, PF-477736, PIMASERTIB, PKI-179, PRI-724, PX-866, R04929097, RO5045337, RO5503781, RABUSERTIB, RAF265, RAMUCIRUMAB, REBASTINIB, REFAMETINIB, RILOTUMUMAB, RO4987655, RO5212054, RUCAPARIB, S49076, SAR125844, SARACATINIB, SARIDEGIB, SCH 900776, SELUMETINIB, SEMAGACESTAT, SGX523, SU-1127, TAE684, TAK-733, TAK-960, TG101348, TIVANTINIB, TIVOZANIB, TOFACITINIB, TREBANANIB, VELIPARIB, VOLASERTIB, VX-509, WX-554, WHI-P154, X-396, X-82, XL019, XL147, XL281, XL765, ZM39923, ZSTK474	

DAGANAT MOLEKULÁRIS PROFILJÁVAL NEGATÍV KAPCSOLATBAN ÁLLÓ HATÓANYAGOK	
EBBEN A TUMORTÍPUSBAN TÖRZSKÖNYVEZETT -	EBBEN A TUMORTÍPUSBAN NEM TÖRZSKÖNYVEZETT ERLOTINIB, GEFTINIB, CETUXIMAB, PANITUMUMAB (HER-2)
KLINIKAI FEJLESZTÉS ALATT	
NIMOTUZUMAB, CO-1686, DACOMITINIB, NECITUMUMAB, HM61713, AP26113, MEHD7945A, SAPITINIB (HER-2)	

BETEG SZÁMÁRA ELÉRHETŐ KLINIKAI VIZSGÁLATOK		
SZŰRÉSI KRITÉRIUMOK		
ELETKOR 40	NEM nő	KORÁBBI KEZELÉSEK neoadjuváns: docetaxel, epirubicin
PRIMER TUMOR emlő	SZÖVETANI TÍPUS invasív ductalis carcinoma	adjuváns: radiokomoterápia, FEC (5-Fu, epirubicin, cyclophamid)
METASZTÁZISOK máj	CNS METASZTÁZIS nem	1. vonal: Zolozonium
SEBÉSZI BEAVATKOZÁS műtét - 2012.március	ECOG STÁTUSZ 0	
	FÖLDRAJZI LOKALIZÁCIÓ Európa + USA	DRIVER ÉS INDIREKT CÉLPONT GÉNEK HER-2, ER, PTEN, mTOR, PI3K, AKT, STK11, WEE1, TP53

KLINIKAI PROGRAMOK FÖLDRAJZI ELHELYEZKEDÉSE
A SZÁMOK AZT MUTATJÁK, HOGY HÁNY ELÉRHETŐ KLINIKAI PROGRAM TALÁLHATÓ AZ ADOTT ORSZÁGBAN A MOLEKULÁRIS PROFIL ÉS A SZŰRÉSI KRITÉRIUMOK ALAPJÁN



FORRÁS:
www.clinicaltrials.gov



ONCOMPASS™ ID: _____
DÁTUM: _____

EMLŐ INDIKÁCIÓK
EURÓPA

Indikáció	Molekuláris profil	Adagolás	Targy (gen)	Tartalom	Formátum	Vizsgált kombinációk	Regisztrációs státusz
Magyarország	HER2+	***	HER2+	2-3-4	TDM1+	A Study of Trastuzumab Emulsion in Patients With HER2 Positive Breast Cancer Who Have Received Prior Anti-HER2 and CDK2 Inhibitor Treatment	NCT01722571
		***	HER2+	2-4	Lapatinib + AKT Inh. + PI3K Inh.	A Study of a Combination of Lapatinib and Capmatinib With or Without Trastuzumab in Patients With HER2-positive Metastatic Breast Cancer	NCT01626142
Belgium	HER2+	***	PI3K+	2-3-4-5	BKM120+	Safety and Efficacy of BKM120 in Combination With Trastuzumab in Patients With Resectable HER2 Overexpressing Breast Cancer	NCT01722664
		***	HER2+	1-2-3-4	TDM1+	HER2 Imaging Study to Identify HER2 Positive Metastatic Breast Cancer Patients Eligible for Resectable T-DM1 (DCC1450)	NCT01665225
Szatmárország	HER2+	****	HER2+ AKT+ GSK3+	2-3-4	Lapatinib + AKT Inh.	A Study into Combination of Lapatinib Plus Lapatinib in Patients With Metastatic Breast Cancer (S-ATL2)	NCT01634485
Anglia	ER+	****	PI3K+ AKT+ GSK3+	1-2-3	Lapatinib + AKT Inh.	A Phase II Study of Lapatinib in Combination With Everolimus Versus Lapatinib Alone versus Everolimus in ER+	NCT01783444
	HER2+	****	PI3K+ AKT+ GSK3+	2-3-4-5	BKM120+	Safety and Efficacy of BKM120 in Combination With Trastuzumab in Patients With Resectable HER2 Overexpressing Breast Cancer	NCT01722664
	ER+	***	AKT+ GSK3+	1-2-3	AZD5363+ pan-RAF inhibitor	Investigating Safety, Tolerability and Efficacy of AZD5363 When Combined With Fulvestrant in Breast Cancer Patients (S-104)	NCT01652288
	—	***	PI3K+ AKT+	3-4	LDG225+ BKM120+	Phase II, Dose Escalation Study of Oral LDG225 in Combination With BKM120 in Patients With Advanced Solid T	NCT01576666



FOR THE PIONEERS OF MOLECULAR ONCOLOGY



**EFFECTIVE TARGETED DRUGS?
INEFFECTIVE TARGETED DRUGS?
WHICH TARGETED CLINICAL TRIAL?**

