

Personalizovaná medicína v onkologii – role farmaceuta

Vojtěch Ondra

Ústavní lékárna, Masarykův onkologický ústav, Brno

Farmakologický ústav, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita Brno

Molekulární biologie a genetika přináší v posledních letech lepší pochopení dynamiky nádorových onemocnění, což v přímém důsledku zlepšuje možnosti diagnostiky a zároveň léčby nádorových onemocnění. Článek popisuje využití těchto nových poznatků při personalizaci medicíny v onkologickém prostředí a možné zapojení farmaceuta.

Klíčová slova: personalizovaná medicína, cílená léčiva, neregistrované léčivé přípravky.

Personalised medicine in oncology – the role of the pharmacist

Molecular biology and genetics bring new understandings to the dynamics of the biology of tumors which allows better diagnostics and new targets for treatment. This article describes how is this knowledge used for the personalization of oncology treatment and the possible involvement of pharmacists.

Key words: personalised medicine, targeted therapy, unregistered drugs.

V důsledku rozvoje molekulární biologie a genetiky dochází k lepšímu pochopení biologické podstaty nádorových onemocnění. To přináší jednak nové možnosti výzkumu a vývoje léčivých látek cílených na specifické nádorové mutace, receptory nebo antigeny, ale také nové možnosti, jak v ideálním případě personalizovat léčbu onkologickým pacientům.

Personalizaci je možné provést na základě komplexního genetického vyšetření nádorové tkáně pomocí metody Next generation sequencing (dále pouze NGS). Díky vyšetření NGS se v klasickém histologickém vzorku odebraného z tkáně, případně z krve (tzv. tekutá biopsie), hodnotí veškeré možné alterace v genomu buňky, které se při standardních histologických hodnoceních vzorků nevyšetřují. Další výhodou je také detekce mutační nálože (počet somatických mutací v nádorovém genomu, který koreluje s počtem neoantigenů na povrchu nádorových buněk) a případné mikrosatelitové

nestability (funkční projev poruch opravy DNA v buňkách vedoucí k mutacím), které mohou také určit, jakým směrem se bude terapie pacienta ubírat (1). Tímto procesem je tak tedy možné vyselektovat „cíl“, na který lze využít léčivo ze široké palety cílených léčiv, mezi která řadíme: inhibitory tyrozinkinázové aktivity (např. imatinib, sunitinib, sorafenib aj.), monoklonální protilátky (např. trastuzumab), monoklonální protilátky a jejich konjugáty s cytotoxickými látkami (např. trastuzumab-deruxtekan) a v neposlední řadě látky ze skupiny PD-1 a PD-L1 inhibitorů, tzv. check-point inhibitory (např. nivolumab, pembrolizumab) (2).

Zjednodušeně řečeno, díky provedení NGS může být pacient indikován k off-label terapii. Např. nádor plic s expresí HER-2 receptoru tak může být indikován k terapii trastuzumab-deruxtekanem, který je mo-

mentálně registrován v indikaci terapie neresekovatelného nebo metastazujícího HER-2 pozitivního karcinomu prsu u pacientů, kteří podstoupili dva nebo více programů na bázi anti-HER2 terapie (3). Pro tento přístup, který cílí terapii pouze na základě genomického podkladu, najdeme různá označení v odborné literatuře – genomicky cílená terapie, tumor agnostická terapie. V současné době tyto postupy představují nejnovější trend v případě personalizace protinádorové léčby a kromě předpokládaných benefitů mají i svá úskalí, jako jsou např. problém s financováním terapie, nedostatek klinických dat o přínosu vybraného postupu apod. (4).

V řadě studií provedených v zahraničí bylo prokázáno, že pacienti, kteří byli léčeni cílenou terapií, měli oproti kohortám léčených standardní terapií lepší klinický průběh. Pacientům se prodlužovala délka přežití bez progresu, celková doba přežití, kvalita života. Je důležité

zmínit, že se jednalo o pacienty s pokročilým onemocněním, kteří byli současně silně předléceni jinou protinádorovou terapií (5–9).

Přesným zacílením onkologické terapie bylo možné také dosáhnout snížení nežádoucích účinků a toxických projevů onkologické léčby, která se v dané indikaci standardně využívá, ale pacient z ní nemusí profitovat. Cílenou terapií lze očekávat snížení nákladů léčebného procesu a lze zároveň předpokládat, že takto léčení pacienti se budou schopni vrátit k ekonomicky aktivnímu životu a budou tak následně opět přispívat platbou zdravotního pojištění.

V České republice tato personalizace onkologické terapie solidních nádorů probíhá na několika pracovištích, která mají ustanovenou komisi pro indikaci takto specifické terapie, tzv. Molecular Tumor Board (dále pouze MTB). V současné době jsou tyto komise ustanoveny v 5 komplexních onkologických centrech – Fakultní nemocnice Brno, Fakultní nemocnice v Motole, Fakultní nemocnice Hradec Králové, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Masarykův onkologický ústav v Brně a další MTB v ČR vznikají. Tyto multidisciplinární komise mají různá složení dle jednotlivých pracovišť, ale obvykle jsou složena z klinických onkologů, molekulárních biologů, genetiků, patologů, bioinženýrů, farmakologů, případně klinických farmaceutů (10).

Po indikaci pacienta k vyšetření metodou NGS dochází k prezentaci zjištěných nálezů na zasedání komise za účelem výběru vhodného léčiva pro zjištěný cíl. V současné době je schválena úhrada pro NGS testování u následujících druhů nádorů: kolorektální karcinom, karcinom prsu, karcinom plic a u dalších méně častých diagnóz a nádorů neznámého původu (11). Na základě NGS vyšetření je vyselektováno několik genomických cílů, které jsou tříděny podle jejich relevantnosti v terapeutickém přístupu dle různých doporučení evidence-based medicine, jako např. kategorie ESCAT (Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets) Evropské společnosti pro klinickou onkologii. Systém rozděluje genomické varianty do několika kategorií, kdy rozlišuje targety prokázané přínosné a targety potencionálně účinné (12). Tyto informace jsou následně i součástí žádosti pro pojišťovnu vycházející

z § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění č. 48/1997 Sb. v platném znění (13). Při výběru vhodného léčiva se zohledňuje celkový stav pacienta, jeho chronicky užívaná medikace a v neposlední řadě je nutné zhodnotit farmakokinetické vlastnosti léčivé látky.

Role klinického farmaceuta v Molecular Tumor Board

1. Farmaceut se při přípravě na indikační zasedání zaměřuje na léčivé látky a následně dokáže vnést do diskuze potřebné informace zejména o farmakokinetice léčiv. V případě nádorů centrálního nervového systému dokáže zhodnotit možnost dostupnosti vybrané látky přes hematoencefalickou bariéru. Informace je samozřejmě nutné mít podloženy patřičnými odbornými publikacemi.
2. V nemocničním prostředí je u pacientů možné snadno odebrat, zhodnotit a potvrdit lékovou anamnézu včetně došetření neúplných informací. Do budoucna je tedy možné se u pacientů vyhnout možným nežádoucím účinkům v důsledku ovlivňování plazmatických hladin léčiv, ať už to jsou interakce mezi léčivy, případně interakce mezi léčivy a různými rostlinnými přípravky. Při zachycení klinicky závažných lékových interakcí a navržení postupu jejich řešení je nutné konzultovat s lékařem, jestli lze chronicky užívaná léčiva pacienta zaměnit za jiná (problematika mohou být např. antiarytmika) a jestli je pro pacienta větším benefitem cílená léčba (očekávaný vysoký přínos) než jiná chronická medikace.
3. Řešení dávkování léčiv ve vztahu aktuálního stavu eliminačních orgánů k aktuálním laboratorním výsledkům.
4. Je nutné zhodnotit možný rozvoj toxických účinků této léčby, zejména v souvislosti s interakcí typu lék-nemoc a také v kontextu se zamýšlenou léčbou identifikovat vrozené či získané rizikové faktory, které mohou ovlivnit pacientův zdravotní stav např. prodloužením QT intervalu.
5. Řeší i farmakoekonomickou problematiku a ve spolupráci s nemocniční lékárnou kontaktuje distributory. Při zasedání komise tak může být rovnou dotazován na

možnosti zabezpečení a případně i úhrady a nákladnosti zvoleného léčivého přípravku. Kromě standardně distribuovaných léčivých přípravků (dále pouze LP) farmaceut kontaktuje distributory a výrobce léčiv a zjišťuje možnosti dodávek neregistrovaných léčivých přípravků. (osobní sdělení)

Distribuce, uchovávání a výdej neregistrovaných léčivých přípravků

V případě neregistrovaných léčivých přípravků je vhodné zmínit rekapitulaci doporučeného postupu České lékárnické komory, který se týká této skupiny LP:

- LP na mimořádný dovoz musí být skladován odděleně od ostatních LP a je vhodné jej označit „Neregistrovaný léčivý přípravek“, v případě LP ze skupiny specifických léčebných programů „Přípravek je používán pro potřeby specifického léčebného programu“.
- Na receptu/žádance musí být vyznačeno, že se jedná o neregistrovaný hromadně vyráběný léčivý přípravek.
- V případě, že LP má schválenou úhradu od revizního lékaře, je nutno tuto skutečnost vyznačit na receptu/žádanku (14).

Při výdeji neregistrovaných LP je nutná správná dispence. Jelikož není k dispozici český příbalový leták, je po konzultaci s lékařem vhodné vytvořit kratší verzi informací pro pacienta, kde budou uvedeny veškeré potřebné informace pro správné užívání:

- dávkování, užívání přípravku v závislosti na jídle,
- podmínky skladování a uchovávání v domácích podmínkách,
- nejčastější nežádoucí účinky, se kterými se pacient může setkat,
- nejvýznamnější lékové interakce,
- jak se zachovat v případě vynechání dávky léku, zvracení apod.

Léčiva užívaná při terapii nádorových onemocnění mají často vysoký interakční potenciál (obzvláště inhibitory tyrozinkináz), a je důležité o tom pacienty správně poučít. Pacienty je také vhodné informovat, aby v případě nasazování dalších léčiv informovali

předepisující lékaře o užívání daného léku. Pacienti často považují jakékoliv přírodní produkty za neškodné a je nutné je vyvést z omylu a v průběhu dispenzace zdůraznit i možné interakce s potravou a obsahovými látkami léčivých rostlin. Základní poučkou by pro pacienty mělo být, ať jakékoliv nasazení doplňků stravy, přípravků tradiční čínské me-

dicíny apod. konzultují s odborným zdravotním personálem („osobní sdělení“).

Závěr

S vývojem biologických věd je nevyhnutelný pokrok v oblasti vývoje léčivých přípravků a s tím do budoucna souvisí i personalizace medicíny. Farmaceut se díky svým znalostem

může stát plnohodnotným členem odborného léčebného týmu a významně tak přispět ke správnému využití inovativních přípravků moderní terapie, které je díky jeho zapojení bezpečnější, efektivnější a v konečném důsledku i levnější.

Autor prohlašuje, že zpracování článku nebylo podpořeno žádnou společností

LITERATURA

1. Kumar-Sinha C, Chinnaiyan AM. Precision oncology in the age of integrative genomics. *Nat Biotechnol.* 2018;36(1):46-60. doi:10.1038/nbt.4017.
2. Smith CEP, Prasad V. Targeted Cancer Therapies. *AMERICAN FAMILY PHYSICIAN.* 2021;103(3):155-163. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33507053/>.
3. Státní ústav pro kontrolu léčiv, 2022. Souhrn údajů o přípravku Enhertu [online]. Cit. 2022-07-20. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_cs.pdf.
4. Looney AM, Nawaz K, Webster RM. Tumour-agnostic therapies. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2020;19(6):383-384. doi:10.1038/d41573-020-00015-1.
5. 2018 ASCO: IMPACT Trial Matches Treatment to Genetic Changes in the Tumor to Improve Survival Across Multiple Cancer Types - The ASCO Post. Accessed May 25, 2021. <https://ascopost.com/news/58897>.
6. Schwaederle M, Zhao M, Lee JJ, et al. Impact of Precision Medicine in Diverse Cancers: A Meta-Analysis of Phase II Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3817-3825. doi:10.1200/JCO.2015.61.5997.
7. Tsimberidou AM, Hong DS, Wheeler JJ, et al. Precision medicine: Clinical outcomes including long-term survival according to the pathway targeted and treatment period—The IMPACT study. *JCO.* 2018;36(18_suppl):LBA2553-LBA2553. doi:10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA2553.
8. Routine molecular screening of advanced refractory cancer patients: An analysis of the first 2490 patients of the ProfiLER study. | *Journal of Clinical Oncology.* Accessed May 25, 2021. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.18_suppl.LBA100.
9. Morash M, Mitchell H, Beltran H, Elemento O, Pathak J. The Role of Next-Generation Sequencing in Precision Medicine: A Review of Outcomes in Oncology. *Journal of Personalized Medicine.* 2018;8(3). doi:10.3390/jpm8030030.
10. Slabý O, Dundr P, Grell P, et al. I. Blok: Precizní farmakoterapie v solidní onkologii. VIII. konference PharmAround, Brno, 27. 4. 2022.
11. Dundr P. Komplexní prediktivní testování u solidních nádorů metodou NGS » Linkos.cz. Linkos. Published May 26, 2021. Accessed July 20, 2022. <https://www.linkos.cz/lekar-a-multidisciplinari-tym/personalizovana-onkologie/precizni-onkologie/komplexni-prediktivni-testovani-u-solidnich-nadoru-metodou-ngs/>.
12. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Annals of Oncology.* 2018;29(9):1895-1902. doi:10.1093/annonc/mdy263.
13. info@aion.cz AC. 48/1997 Sb. Zákon o veřejném zdravotním pojištění. Zákony pro lidi. Accessed July 20, 2022. <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/1997-48>.
14. Davidová J, Buchtová I, Čechová R, Tomanová L. Doporučený postup - Neregistrované léčivé přípravky. Published online May 30, 2019. Dostupné z: <https://lekarnici.cz/Vzdelavani/Doporucene-postupy/Doporuceny-postup-Neregistrovane-lecive-pripravk.aspx>.