

Praktický návod pro testování a cílenou léčbu dospělých pacientů se solidními nádory s genovou fúzí *NTRK* v běžné klinické praxi

Practical instructions for testing and targeted therapy in adult patients with solid tumours with *NTRK* gene fusion in common clinical practice

Büchler T.¹, Dundr P.², Fínek J.³, Kiss I.⁴, Matěj R.^{5,6}, Melichar B.⁷, Michal M.^{8,9}, Petruželka L.¹⁰

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

² Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

³ Onkologická a radioterapeutická klinika FN Plzeň

⁴ Klinika komplexní onkologické péče MOÚ Brno

⁵ Oddělení patologie a molekulární medicíny, Thomayerova nemocnice, Praha

⁶ Ústav patologie, FN Královské Vinohrady, Praha

⁷ Onkologická klinika FN Olomouc

⁸ Šiklův ústav patologie, FN Plzeň

⁹ Bioptická laboratoř s.r.o., Plzeň

¹⁰ Onkologická klinika 1. LF UK a VFN Praha

Souhrn

Východiska: Inhibitory kinázy tropomyozinového receptoru (TRKi) nabízejí možnost selektivního ovlivnění této signální dráhy s dramatickým a dlouhodobým účinkem na nádory, u nichž se nachází fúze genů pro neurotrofní receptory s tyrozinkinázovou aktivitou (*NTRK*). Vzhledem k nízké incidenci těchto aberací u běžných typů solidních nádorů dospělých je identifikace pacientů s touto aberací velkou výzvou pro klinickou praxi. Prakticky využitelnými metodami testování genových fúzí *NTRK* jsou imunohistochemie (IHC), fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) a různé způsoby genetického testování, nejčastěji metodou masivního paralelního sekvenování nové generace (next-generation sequencing – NGS). Po uvážení charakteristiky uvedených testů doporučujeme pro klinickou praxi u nádorů s nízkou incidencí genových fúzí *NTRK* dvoustupňové testování. V prvním kroku se otestuje čerstvý nebo archivní vzorek pomocí validované IHC metody. Při pozitivním výsledku následuje ověření pomocí RNA NGS, preferenčně z čerstvého vzorku, při nemožnosti jeho získání (například neúměrné riziko pro pacienta) pak z archivního vzorku. Ideálním postupem, o jehož zavedení bychom měli usilovat, je genomické testování většiny nádorů a následující individualizovaná cílená léčba. U nádorů s vysokou incidencí genových fúzí *NTRK* doporučujeme jako první krok NGS, preferenčně z čerstvého vzorku, při nemožnosti jeho získání (například pro neúměrné riziko nebo diskomfort pro pacienta) pak z archivního vzorku. V současnosti je v EU registrován jako jediný TRKi larotrektrib. Další TRKi entrektrib sice zatím v EU registrován není, nicméně v ČR je nově dostupný v rámci Specifického léčebného programu. **Cíl:** Cílem tohoto sdělení je poskytnout stručný a přehledný návod k testování na přítomnost genových fúzí *NTRK* a indikaci léčby inhibitory TRK (TRKi) pro běžnou onkologickou klinickou praxi.

Klíčová slova

neurotrofní receptor s tyrozinkinázovou aktivitou – cílená léčba – entrektrib – larotrektrib – solidní nádory

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.
Onkologická klinika 1. LF UK
a Thomayerovy nemocnice, Praha
Videňská 800
149 59 Praha 4
e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Obdrženo/Submitted: 20. 5. 2020

Přijato/Accepted: 21. 5. 2020

doi: 10.48095/ccko2020414

Summary

Background: Tropomyosin receptor kinase inhibitors (TRKi) have been shown to produce a dramatic and long-lasting effect on tumours harbouring fusions of neurotrophic receptor tyrosine kinase (*NTRK*) genes. Due to the low incidence of these molecular aberrations in common types of solid adult tumours, the identification of patients eligible for the treatment with TRK inhibitors in routine clinical practice is a major challenge. The current methods for *NTRK* gene fusion testing include immunohistochemistry (IHC), fluorescence *in situ* hybridization (FISH), and several genomic assays using next-generation sequencing (NGS). After considering the characteristics of these tests, we recommend two-step testing for clinical practice in tumours with a low incidence of *NTRK* gene fusions. In the first step, a fresh or archival formalin fixed paraffin embedded (FFPE) sample is tested using a validated IHC method. If the IHC result is positive, verification using RNA-based should follow, preferably using fresh tissue sample. If fresh tissue biopsy cannot be obtained, e. g. due to a disproportionate risk or discomfort for the patient, an archival FFPE sample may be used for testing. For tumours with high incidence of *NTRK* gene fusions, we recommend upfront NGS sequencing. Larotrectinib is currently the only TRK inhibitor registered in the EU. Although entrectinib, another TRK inhibitor, is not yet registered in the EU, it is currently available in the Czech Republic within an Early Access Programme. **Purpose:** The aim of this paper is to provide concise and clear guidance on testing for the presence of *NTRK* gene fusions and indications for the treatment with TRK inhibitors in the routine clinical oncology practice.

Key words

neurotrophic receptor kinase – targeted molecular therapy – entrectinib – larotrectinib – neoplasms

Úvod

Geny pro neurotrofní receptory s tyrozinázovou aktivitou (*NTRK 1–3*) kódují receptory TRKA, TRKB a TRKC pro neurotrofin. Fúzní translokace genů *NTRK* se vzácně vyskytují u širokého spektra solidních a hematologických nádorů. Fúze genů *NTRK 1–3* jsou výsledkem intrachromozomální nebo interchromozomální přestavby v nádorové buňce, jejímž následkem je vznik fúzního transkriptu a konstitučně onkogenního aktivního proteinu. Inhibitory kinázy tropomyozinového receptoru (TRKi) nabízejí možnost selektivního ovlivnění této signální dráhy s dramatickým a dlouhodobým účinkem na nádory, u nichž se fúze *NTRK* vyskytují [1–4].

Existují raritní typy nádorů, u nichž se genové fúze *NTRK* nacházejí ve vysokém procentu případů (tab. 1) [1,5–8]. Protože však výskyt genových fúzí *NTRK* není obvykle spojen s odlišnou histopatologickou nebo klinickou charakteristikou nádoru a vzhledem k jejich nízké incidenci u běžných typů solidních nádorů dospělých (zpravidla nepřevyšující 1 %), je identifikace pacientů s touto aberrací velkou výzvou pro klinickou praxi (tab. 1).

Cílem tohoto sdělení je poskytnout stručný a přehledný návod k testování na přítomnost genových fúzí *NTRK* a indikaci léčby TRKi pro běžnou onkologickou klinickou praxi. Dalším cílem je poskytnout expertní stanovisko pro jednání o úhradě příslušných prediktivních testů s plátcí – tyto testy v současné

době nejsou z prostředků veřejného zdravotního pojištění hrazeny.

Zvláštní situace je u kolorektálních adenokarcinomů. O těchto nádorech je známo, že se fúze *NTRK* většinou nacházejí u mikrosatelitně instabilních nádorů (tzv. MSI-high) asociovaných s hypermetylací promotorů pro gen *MLH1*. Zatímco při nahodilém sekvenování nové generace (NGS) kolorektálních adenokarcinomů je pravděpodobnost nálezu translokací *NTRK* velmi nízká – 12 ze 7 500 nádorů v dosud největší studii [9] – u skupiny MSI-high kolorektálních adenokarcinomů asociovaných s hypermetylací promotorů pro gen *MLH1* se v recentní studii fúzní geny *NTRK* našly u 4 z 23 pacientů [10].

Proč testovat

Při prokázání fúzní translokace některého genu *NTRK* je indikována terapie TRKi. V současnosti je v Evropské unii (EU) registrován jako jediný lék tohoto typu larotrectinib. Další TRKi – entrectinib – zatím v EU registrován není, ale v ČR je nově dostupný v rámci Specifického léčebného programu. Účinnost léků je pravděpodobně srovnatelná, přímé srovnání samozřejmě neexistuje.

Larotrectinib (Vitrakvi®, Bayer) je perorální lék dostupný ve formě tobolek 25 a 100 mg. Dále je k dispozici roztok 20 mg/ml, potenciálně využitelný u nemocných s poruchou polykání. Doporučená dávka u dospělých je 100 mg larotrectinibu 2× denně až do progresu onemocnění nebo dokud se nedostaví

nepřijatelná toxicita. Při poruše jater stupně Child-Pugh B nebo C se dávka snižuje na 50 %. Úprava dávky při poruše funkcí ledvin není nutná. Larotrectinib je registrován na základě tří studií zařazujících pacienty s prokázanou genovou fúzí *NTRK* [11–13]. Dále byla publikována sdružená analýza těchto tří studií s celkem 159 pacienty [6]. Účinnost larotrectinibu prokázanou v těchto studiích uvádíme v tab. 1. Nejčastějšími nežádoucími příhodami všech stupňů závažnosti ve studiích s larotrectinibem, bez ohledu na deklarovaný vztah k léku, byly únava (32 %), zvýšená hladina ALT (29 %), kašel (28 %), zácpa (28 %), anemie (27 %), zvýšená hladina AST (27 %), závratě (26 %), nauzea (25 %), zvracení (25 %) a průjem (24 %). Nejčastějšími nežádoucími příhodami stupňů 3–4 byly anemie (10 %), neutropenie (5 %), lymfopenie (3 %), elevace ALT (3 %), hypokalemie (3 %) a hypofosfatemie (3 %) [6].

Entrectinib (Rozlytrek®, Roche) je perorální lék ve formě tobolek 100 a 200 mg. Podává se ve dávce 600 mg 1× denně do progresu onemocnění nebo dokud se nedostaví nepřijatelná toxicita [14].

Nejčastějšími nežádoucími účinky (≥ 20 %) byly únava, zácpa, dysgeuzie, edém, závratě, průjem, nauzea, dysestezie, dušnost, myalgie, kognitivní porucha, zvýšená hmotnost, kašel, zvracení, pyrexie, artralgie a poruchy vidění.

U 3,4 % pacientů léčených entrectinibem v klinické studii došlo v rozvoji kardiálního selhání. Proto je doporučeno před nasazením léku a v průběhu léčby

Tab. 1. Podíl pozitivity na genovou fúzi *NTRK* u solidních nádorů dospělých a výsledky léčby inhibitory kinázy tropomyosinového receptoru larotrektinibem nebo entrektinibem [1,5–9]. U některých diagnóz je procento výskytu vypočteno na základě jednotlivých pozitivních případů v souboru, tudíž dochází k velkému rozptylu měření.

Diagnóza	Podíl pozitivních nádorů (%)			Trvání léčebné odpovědi ≥ 12 měsíců (%)
	Studie Solomon et al (vyšetřeno 33 997 případů) [7]	Přehledové publikace Chen a Chi [8], Penault-Llorca [1], SPC Vitrakvi [5] a FDA Label Rozlytrek [9]	ORR (%)	
sekreční karcinom prsu	n.d.	96	75	n.d.
sekreční karcinom mamárního typu (MASC)	n.d.	89,1	86	n.d.
karcinom slinných žláz	5,08	n.d.	90	91
karcinom štítné žlázy	2,28	1,2 papilární 8,8 poradiační papilární 14,5	20–79	86
sarkomy	0,68	1 uterinní sarkom 2,1	46–81 (měkké tkáně) 50 (kosti)	78 (měkké tkáně) 0 (kosti)
karcinom plic	0,23	1,7	70–75	75
kolorektální karcinom	0,31	0,61	25–50	n.d.
gliové a neuroepitelové nádory	0,55	astrocytom 3,1 high-grade gliom 2,1 glioblastom 1,2	11	n.d.
karcinom prsu (nesekreční)	0,13	< 0,1	83	n.d.
adenokarcinom pankreatu	0,34	n.d.	50	0
melanom	0,36	0,3	43	
inflamatorní myofibroblastický nádor	17,7	n.d.	n.d.	n.d.
cholangiokarcinom	0,25	3,6	50	0
neuroendokrinní nádory	0,48	n.d.	n.d.	n.d.
nádory hlavy a krku	0,2	0,24	n.d.	n.d.
gastrointestinální stromální sarkom	n.d.	1,9	100 %	67
nádory neznámé primární lokalizace	n.d.	n.d.	100 %	n.d.

FDA – Food and Drug Administration, n.d. – údaj není k dispozici, ORR – procento nádorových odpovědí

kontrolovat ejekční frakci a symptomatologii, která by mohla svědčit pro kardiální insuficienci. U 27 % pacientů se objevily kvalitativní poruchy vědomí (vč. kognitivní dysfunkce, zmatenosti, poruchy pozornosti, amnézie, afázie a dalších). Dále u 10 % pacientů došlo k poruchám nálady.

U mírné a středně závažné renální insuficience ani u mírné jaterní insuficience není nutné měnit dávku. Neexistují data pro pacienty se středně těžkým a těžkým funkčním postižením jater (bilirubin > 1,5× horní hranice

normy) a u pacientů s těžkou renální insuficiencí [14,15].

Koho testovat

Racionální indikace léčby TRKi samozřejmě vyžaduje komplexní posouzení stavu nemocného. Léčba TRKi je indikována, jen pokud potenciální prospěch z léčby převyšuje její rizika. V době zahájení léčby by měl být výkonnostní stav pacienta v rozsahu 0–2 podle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). V tab. 2 uvádíme vybraná základní kritéria pro zařazení pacientů do studie NA-

VIGATE, dosud největší klinické studie s larotrektinibem [12]. V klinické praxi je možné v odůvodnitelných případech dle zvážení ošetřujícího onkologa indikovat i pacienty nesplňující některé z uvedených kritérií.

Během léčby mužů a žen s reprodukčním potenciálem je během terapie TRKi a minimálně 3 měsíce po jejím ukončení nutná účinná antikoncepce.

Jak testovat

Prakticky využitelnými metodami testování genových fúzí *NTRK* jsou **imu-**

Tab. 2. Vybraná kritéria pro zařazení pacientů do studie NAVIGATE [12].

Výkonnostní stav dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0–2

Očekávané přežití minimálně 3 měsíce dle odhadu onkologa

Přiměřené orgánové funkce

- absolutní počet neutrofilních granulocytů $\geq 1,5 \times 10^9/l$ nevyžadující podporu růstovým faktorem po dobu nejméně 7 dnů
- počet krevních destiček $\geq 100 \times 10^9/l$ nevyžadující transfuzní podporu po dobu nejméně 7 dnů
- ALT nebo AST $< 2,5 \times$ horní hranice normy (ULN) nebo AST a ALT $< 5 \times$ ULN pokud jsou abnormality funkce jater způsobeny základní malignitou
- celkový bilirubin $< 2,0$ ULN (s výjimkou pacientů se známou anamnézou Gilbertovy choroby a izolovaným zvýšením nepřímého bilirubinu)
- sérový kreatinin $< 2,0 \times$ ULN nebo glomerulární filtrace ≥ 30 ml/min

Absence velké operace do 4 týdnů před plánovaným zahájením léčby

Pokud je přítomen nádor CNS nebo metastázy do CNS, musí být neurologicky stabilní po dobu 14 dnů bez potřeby zvýšení dávek steroidů minimálně 14 dní před testováním nebo zahájením léčby

Absence klinicky významného aktivního kardiovaskulárního onemocnění nebo anamnéza infarktu myokardu do 6 měsíců

Kardiomyopatie

Malabsorpční syndrom nebo jiný stav ovlivňující perorální absorpci

Prodloužený interval QTc > 480 ms zachycený během posledních 6 měsíců

Současná léčba silným inhibitorem nebo induktorem CYP3A4

Aktivní nekontrolované systémové bakteriální, virové nebo plísňové infekce

ALT – alaninaminotransferáza, AST – aspartátaminotransferáza



Schéma 1. Navržený postup testování na genové fúze *NTRK* v běžné klinické praxi. Testování by mělo být provedeno v době diagnózy metastatického onemocnění na žádost onkologa.

IH – imunohistochemie, NGS – sekvenování nové generace, TRKi – inhibitory kinázy tyrosinového typu

nohistochemie, fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH) a různé způsoby genetického testování, nejčastěji metodou masivního paralelního sekvenování nové generace (next-generation sequencing – NGS).

1. Imunohistochemické metody

Imunohistochemické metody mají limity, protože komerčně dostupné pro-

tilátky vykazují různě vysokou míru nespecificity. Navíc při posuzování slabé imunohistochemické positivity je třeba si uvědomit, že mnohé tkáně vykazují fyziologickou přítomnost tyrosinkinázové positivity, která může u slabých specifických pozitivit v preparátech interferovat. Průkazem exprese tyrosinkinázových receptorů ve tkáních nádorů není diagnostické vyšetření pro přítom-

nost fúzních genů *NTRK 1–3*. Imunohistochemická pozitivita pouze značí, že tyto fúzní geny mohou být přítomné, ale nemusí. **Vesměs však platí, že imunohistochemická negativita reakcí s těmito protilátkami svědčí o tom, že ve tkáni není přítomen žádný z fúzních genů *NTRK 1–3*. Tohoto jevu se tedy dobře dá využít pro screening přítomnosti fúzních genů *NTRK 1–3* a imunohistochemickou pozitivitu je třeba následně genetickými metodami fúze potvrdit.**

2. Fluorescenční *in situ* hybridizace (FISH)

Pro detekci fúzních genů *NTRK 1–3* je možné použít komerčně dostupné FISH metody, ale je to nepraktické, protože zlomy těchto fúzních genů jsou velmi rozmanité a komplexní a FISH metody nikdy nemohou detekovat všechny kombinace těchto zlomů. Tyto metody jsou tudíž zatížené velikou falešnou negativitou.

3. Cílené sekvenování DNA a RNA pomocí NGS

Cílené testy NGS jsou nejvhodnějším nástrojem pro detekci přítomnosti fúzních genů *NTRK 1–3* v nádorech. V současnosti se používá několik hlavních metod, např. MSK-IMPACT, test FoundationOne CDx, ArcherDX AMP a technologie od firmy Illumina. První dvě metody nejsou komerčně dostupné. Limitací u ArcherDX AMP a technologie od firmy Illumina je, že z ekonomického hlediska je třeba u těchto metod NGS provádět NGS 30 nádorů (ArcherDX AMP) nebo 8 nádorů (Illumina) najednou. Málokterá laboratoř je schopná několikrát týdně pravidelně provádět smysluplnou NGS takového počtu nádorů.

Po uvážení uvedené charakteristiky testů doporučujeme pro klinickou praxi u nádorů s nízkou incidencí genových fúzí *NTRK* dvoustupňové testování. V prvním kroku se otestuje čerstvý nebo archivní (tzv. formalin fixed paraffin embedded – FFPE) vzorek pomocí validované IHC. Při pozitivním výsledku následuje ověření pomocí RNA NGS, preferenčně z čerstvého vzorku, při nemožnosti jeho získání (například ne-

úměrné riziko pro pacienta) pak z FFPE vzorku (schéma 1). Ideálním postupem je genomické testování většiny nádorů a následující individualizovaná cílená léčba.

U nádorů s vysokou incidencí genových fúzí *NTRK* (tab. 2) doporučujeme jako první krok NGS, preferenčně z čerstvého vzorku, při nemožnosti jeho získání (například pro neúměrné riziko nebo diskomfort pro pacienta) pak ze vzorku FFPE (schéma 1).

Obvyklá doba do vydání výsledku vyšetření je u IHC přibližně 3 dny, u NGS pak přibližně 2–3 týdny od získání testovaného vzorku.

Testování fúzí *NTRK* není klinickou studií a nevyžaduje podpis zvláštního informovaného souhlasu pacientem.

Kdy testovat

Testování genových fúzí *NTRK* se vždy provádí na žádost onkologa. Doporučujeme testování na přítomnost genových fúzí *NTRK* v době diagnózy metastatického nebo lokálně pokročilého neresekovatelného onemocnění u všech pacientů potenciálně indikovatelných k léčbě TRKi.

Účelem testování je indikace léčby TRKi, ale žádný z těchto léků není zatím hrazený z veřejného zdravotního pojištění. Proto je v případě průkazu genové fúze *NTRK* možné zvážit zařazení pacienta do Specifického léčebného programu s entrektinibem nebo je nutné požádat o individuální úhradu podle § 16 Zákona o veřejném zdravotním pojištění č. 48/1997 Sb. Úspěch této žádosti je podmíněn absencí standardní hrazené léčby pro daného pacienta. Tato podmínka v sobě zahrnuje situaci, kdy došlo k progresi na dostupné hrazené léčbě nebo kdy pacient tuto léčbu netoleruje.

Podání žádosti je přísně individuální záležitostí, která je zcela v kompetenci příslušného ošetřujícího onkologa. Pro běžnou klinickou praxi je užitečné definovat časové souvislosti podávání žádosti o úhradu léčby TRKi, aby se maximalizovala šance uznání mimořádné úhrady zdravotní pojišťovnou (tab. 3).

Kde testovat

Imunohistochemické vyšetření se bude provádět na pracovišti patologie, které

Tab. 3. Doporučené načasování testování na *NTRK* genové fúze a podání žádosti o úhradu léčby zohledňující počet účinných a hrazených léčebných linií u dané diagnózy. Uvedené jsou jen nádory, u nichž byla genová fúze *NTRK* nalezena v dosud největší publikované studii Solomon et al [7]. Výskyt těchto aberací u jiných typů nádoru však nelze vyloučit.

Diagnóza	Odeslání požadavku na úhradu TRKi v případě prokázání fúze
sekreční karcinom prsu	v době diagnózy metastatického onemocnění
sekreční karcinom mamárního typu (MASC)	v době diagnózy metastatického onemocnění
karcinom slinných žláz	po selhání 1. linie systémové léčby
karcinom štítné žlázy	po selhání léčby radiojódem a jedním inhibítorem tyrozinkinázy
sarkomy	po progresi na systémové léčbě zahrnující antracyklin, ifosfamid a pazopanib
nemalobuněčný karcinom plic	po progresi na 2 liniích systémové léčby
kolorektální karcinom	po progresi na 3 liniích systémové léčby
gliové nádory	po progresi na 1. linii systémové léčby
karcinom prsu (nesekreční)	po progresi na 2. liniích chemoterapie
adenokarcinom pankreatu	po progresi na 2 liniích systémové léčby
melanom	po progresi na imunoterapii ± anti-BRAF léčbě
inflamatorní myofibroblastický nádor	v době diagnózy metastatického onemocnění
cholangiokarcinom	po progresi na 1. linii systémové léčby
neuroendokrinní nádory	po progresi na 1. nebo druhé linii systémové léčby podle typu nádoru a léčebných možností

TRKi – inhibitor kinázy tropomyosinového receptoru

má validovanou metodu IHC. Vyšetření metodou NGS bude možné provádět na kterémkoli z diagnostických pracovišť patologie v rámci sítě tzv. referenčních laboratoří pro prediktivní onkologii, které budou zahrnuty mezi poskytovatele příslušného výkonu podle dohody mezi plátcem zdravotní péče a odbornými společnostmi [16].

Abyste výsledky vyšetření mohly být použity jako podklad indikované léčby hrazené individuální úhradou podle § 16 zákona č. 48/1997, musejí být splněny výše uvedené podmínky.

Literatura

1. Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. *J Clin Pathol* 2019; 72(7): 460–467. doi: 10.1136/jclinpath-2018-205679.
2. Hsiao SJ, Zehir A, Sireci AN et al. Detection of tumor NTRK gene fusions to identify patients who may benefit

- from tyrosine kinase (TRK) inhibitor therapy. *J Mol Diagn* 2019; 21(4): 553–571. doi: 10.1016/j.jmoldx.2019.03.008.
3. Skálová A. Jak testovat fúze *NTRK* v éře pan-TRK inhibitoru: incidence, indikace a technologie. [online]. Dostupné z: <https://www.prolekare.cz/tema/precizni-medicina/detail/jak-testovat-fuze-ntrk-v-ere-pan-trk-inhibitoru-incidence-indikace-a-technologie-112656>.
4. Yoshino T, Pentheroudakis G, Mishima S et al. JSCO-ESMO-ASCO-JSMO-TOS: international expert consensus recommendations for tumour-agnostic treatments in patients with solid tumours with microsatellite instability or *NTRK* fusions. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2020; 31(7): 861–872. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.299.
5. SPC Vitakvi. [online]. European Medicines Agency (EMA) 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vitakvi-epar-product-information_cs.pdf.
6. Hong DS, DuBois SG, Kummar S et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(4): 531–540. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3.
7. Solomon JP, Linkov I, Rosado A et al. *NTRK* fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. *Mod Pathology* 2020; 33(1): 38–46.

8. Chen Y, Chi P. Basket trial of TRK inhibitors demonstrates efficacy in TRK fusion-positive cancers. *J Hematol Oncol* 2018; 11(1): 78. doi: 10.1186/s13045-018-0622-4.
9. Lasota J, Chlopek M, Lamoureaux J et al. Colonic adenocarcinomas harboring NTRK fusion genes: a clinicopathologic and molecular genetic study of 16 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2020; 44(2): 162–173. doi: 10.1097/PAS.0000000000001377.
10. Vaňková B, Vaněček T, Ptáková N et al. Targeted next generation sequencing of MLH1-deficient, MLH1 promoter hypermethylated and BRAF/RAS-wild-type colorectal adenocarcinomas is effective in detecting tumors with actionable oncogenic gene fusions. *Genes Chromosomes Cancer* 2020; 59(10): 562–568. doi: 10.1002/gcc.22861.
11. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med* 2018; 378(8): 731–739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.
12. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2018; 19(5): 705–714. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30119-0.
13. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 2019; 30(2): 325–331. doi: 10.1093/annonc/mdy539.
14. Rozlytrek Prescribing Information. [online]. Food and Drug Administration 2019. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/212725s000lbl.pdf.
15. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 2020; 21(2): 271–282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6.
16. Společné stanovisko VZP ČR, SZP ČR, ČHS ČLS JEP a SČP ČLS JEP: Doporučené podmínky pro nasmlouvání a provádění výkonu 94365 - analýza sekvenace lidského somatického genomu technologií sekvenace nové generace (NGS) 2019. [online]. Dostupné z: <https://media.vzpstic.cz/media/Default/dokumenty/spolecne-stanovisko-vzp-cr-szp-cr-chs-clj-jep-a-scp-clj-jep-k-vykonu-94365.pdf>.

PF 2021

AŽ VÁM NOVÝ ROK
PŘINESE VŠE, CO SI
ZE SRDCE PŘEJETE.



Care Comm
we care...

TECENTRIQ® + NAB-PAKLITAXEL

PRODLUŽTE ŽIVOT PACIENTŮM S POKROČILÝM TNBC* S PD-L1** EXPRESÍ¹

TECENTRIQ® ▼
atezolizumab
EFEKTIVNÍ KOMBINACE

INDIKACE: Přípravek TECENTRIQ® v kombinaci s nab-paklitaxelem je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory vykazují expresi PD-L1 $\geq 1\%$ a dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění.¹

* TNBC = triple negativní karcinom prsu. ** PD-L1 = ligand receptoru programované buněčné smrti 1.

▼ **Zkrácená informace o přípravku.** • **TECENTRIQ 840 mg koncentrát pro infuzní roztok. Účinná látka:** atezolizumab **Indikace:** Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím urotelálním karcinomem (UK) • po předchozí chemoterapii obsahující platinu, nebo • u pacientů, kteří jsou považováni za nezpůsobilé k léčbě cisplatinou a jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 5\%$. Přípravek Tecentriq je jako monoterapie indikován k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC po předchozí chemoterapii. Pacientům s NSCLC s aktivními mutacemi EGFR nebo přestavbami ALK má být také podávána cílená léčba před podáním přípravku Tecentriq. Přípravek Tecentriq je v kombinaci s nab-paklitaxelem indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným lokálně pokročilým nebo metastazujícím triple negativním karcinomem prsu (TNBC), jejichž nádory mají expresi PD-L1 $\geq 1\%$ a kteří nebyli léčeni chemoterapií pro metastazující onemocnění. **Dávkování: Přípravek Tecentriq v monoterapii:** Doporučená dávka přípravku Tecentriq je: • 840 mg podávána intravenózně každé dva týdny nebo • 1 680 mg podávána intravenózně každé čtyři týdny. **Přípravek Tecentriq v kombinaci s nab-paklitaxelem v 1. linii m/TNBC:** Doporučená dávka přípravku Tecentriq je 840 mg podaná formou intravenózní infuze, po které následuje nab-paklitaxel 100 mg/m². Během každého 28denního cyklu je přípravek Tecentriq podáván ve dnech 1, 15 a nab-paklitaxel je podáván ve dnech 1, 8 a 15. **Způsob podání:** Přípravek Tecentriq je pro intravenózní podání. Úvodní dávka přípravku Tecentriq musí být podávána po dobu 60 minut. Pokud je první infuze dobře snášena, mohou být následující infuze podávány po dobu 30 minut. Doporučuje se, aby pacienti byli léčeni přípravkem Tecentriq, dokud nedojde ke ztrátě klinického přínosu nebo k nezvládnutelné toxicitě. U pacientů s TNBC se doporučuje, aby byli pacienti léčeni přípravkem Tecentriq do progresse onemocnění nebo do nezvládnutelné toxicity. Snížení dávky atezolizumabu se nedoporučuje. Doporučení pro úpravy dávkování u konkrétních nežádoucích účinků naleznete v SPC. Pacienti s dříve neléčeným UK a TNBC mají být k léčbě vybíráni na základě potvrzené exprese PD-L1 validovaným testem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na atezolizumab nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** Z důvodu snadnější zpětné zjistitelnosti biologických léčivých přípravků má být obchodní název a číslo šarže podávaného přípravku zřetelně zaznamenány v pacientově dokumentaci. **Byly pozorovány imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující více než jeden tělesný systém.** Většina imunitně podmíněných nežádoucích účinků vyskytujících se v průběhu léčby atezolizumabem byla reverzibilních při přerušení podávání atezolizumabu a zahájení léčby kortikosteroidy a/nebo podpůrné péče. Při podezření na imunitně podmíněné nežádoucí účinky musí být provedeno důkladné posouzení za účelem potvrzení etiologie a vyloučení jiných příčin. Podle závažnosti nežádoucího účinku je třeba ukončit podávání atezolizumabu a zahájit léčbu kortikosteroidy. Podrobné informace týkající se jednotlivých imunitně podmíněných nežádoucích reakcí a doporučení pro léčbu naleznete v Souhrnu údajů o přípravku. Všichni lékaři, kteří předepisují přípravek Tecentriq, musejí dobře znát Pokyny a informace pro lékaře týkající se léčby. Předepisující lékař musí s pacientem probrat rizika léčby přípravkem Tecentriq. Pacient dostane kartu pacienta a bude poučen, aby ji nosil stále u sebe. **Klinicky významné interakce:** S atezolizumabem nebyly provedeny žádné formální studie farmakokinetické lékové interakce. Protože se atezolizumab z cirkulace odstraňuje katabolismem, neočekávají se žádné metabolické lékové interakce. Před zahájením léčby atezolizumabem je třeba se vyvarovat užívání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv. Systémové kortikosteroidy a imunosupresiva ale lze použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků po zahájení léčby atezolizumabem. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 10 %) byly únava, snížená chuť k jídlu, nauzea, horečka, průjem, kašel, vyrážka, dušnost, muskuloskeletální bolest, bolest zad, zvracení, pruritus, astenie, artralgie, infekce močových cest a bolest hlavy. Bezpečnost atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byla hodnocena u 3425 pacientů s různými typy nádorů. Nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 20\%$) atezolizumabu v kombinaci s jinými léčivými přípravky byly u pacientů s různým typem nádorů anémie, neutropenie, nauzea, únava, trombocytopenie, vyrážka, průjem, alopecie, zácpa, periferní neuropatie, snížená chuť k jídlu a "periferní neuropatie. Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které se vyskytly u < 10 % pacientů, zahrnovaly hypotyreózu. U < 5 % pacientů se vyskytly: pneumonitida, kolitida, hepatitida, "diabetes mellitus a hypertyreóza. U < 1 % pacientů se vyskytly: insuficience nadledvin, hypofyzitida, diabetes mellitus, meningoencefalitida, neuropatie, myastenický syndrom, pankreatitida, myokarditida, nefritida a myozitida. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí během léčby atezolizumabem a 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. O použití atezolizumabu u těhotných žen nejsou k dispozici žádné údaje. Atezolizumab se nemá během těhotenství užívat, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu atezolizumabem. Není známo, jestli je atezolizumab vylučován do lidského mléka. Nelze vyloučit riziko pro novorozence/kojence. Je třeba učinit rozhodnutí, jestli ukončit kojení nebo ukončit podávání atezolizumabu s ohledem na prospěch kojení pro dítě a prospěch léčby pro ženu. **Balení přípravku:** 1 injekční lahvička s uzávěrem z butylové pryže a hliníkovým uzávěrem s plastovým šedým odtrhávacím víčkem obsahující 14 ml koncentrátu pro infuzní roztok. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/17/1220/002. **Poslední revize textu:** 27. 10. 2020. **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Další podmínky viz www.sukl.cz.

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakoukoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Další informace o přípravku získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku Tecentriq, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>. * *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.***

REFERENCE: 1. Souhrn údajů o přípravku Tecentriq (datum poslední revize textu 27. 10. 2020).

Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon: 220 382 111, www.roche.cz

M-CZ-00001131

