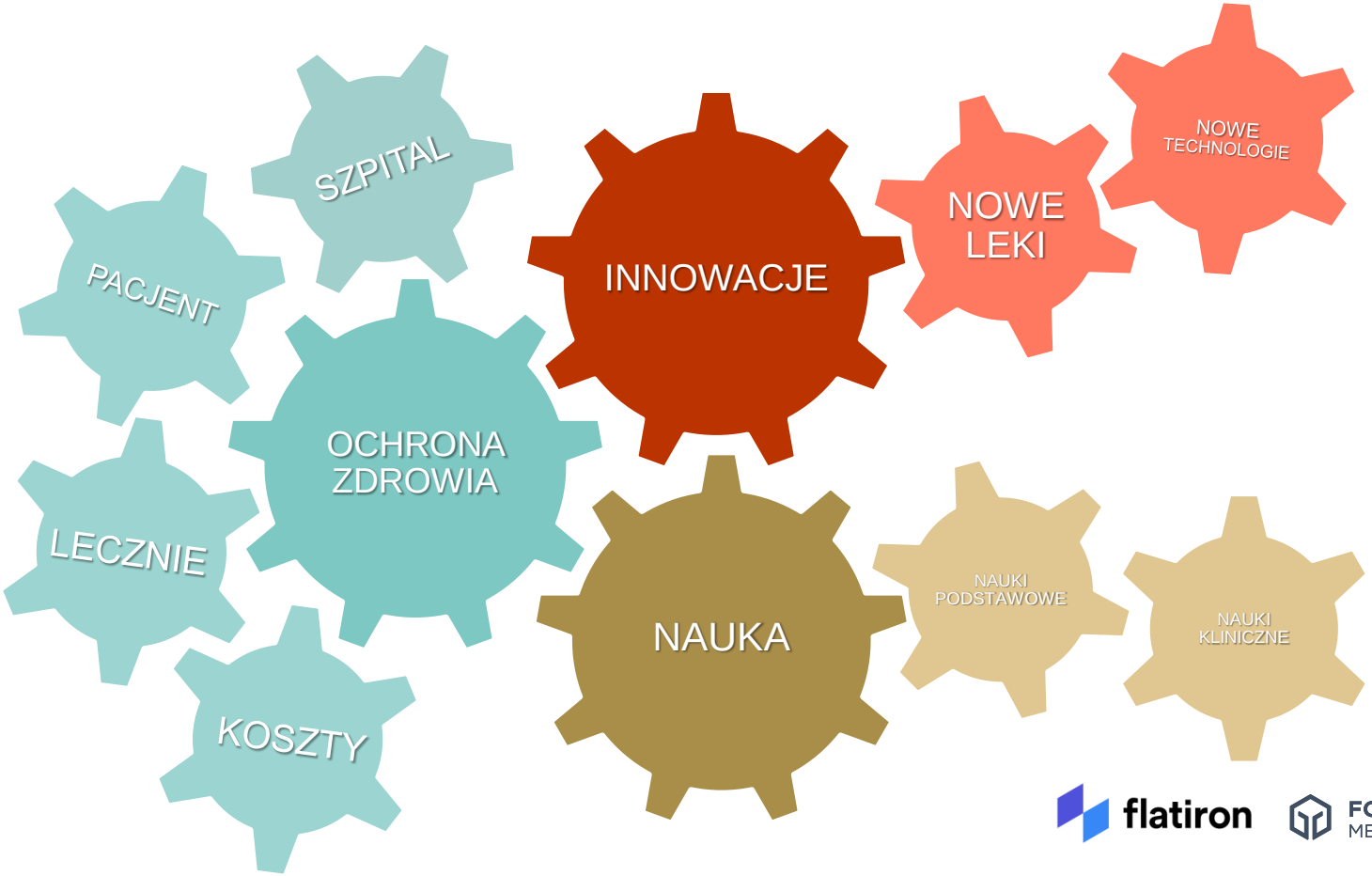
Informatyka, big data i nowe leki

dr Aleksander Sowa

Roche Polska

flatiron FOUNDATION MEDICINE® Roche

Integracja opieki onkologicznej i nauki



flatiron FOUNDATION MEDICINE® Roche

Miliony danych w trakcie opieki nad chorym

dane raportowane przez chorych

demografia

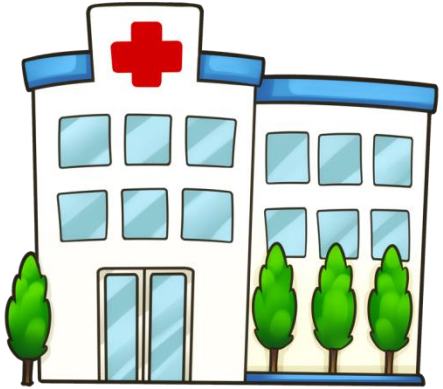
diagnoza

wizyty

leczenie

koszty

leki



laboratoium

patologia

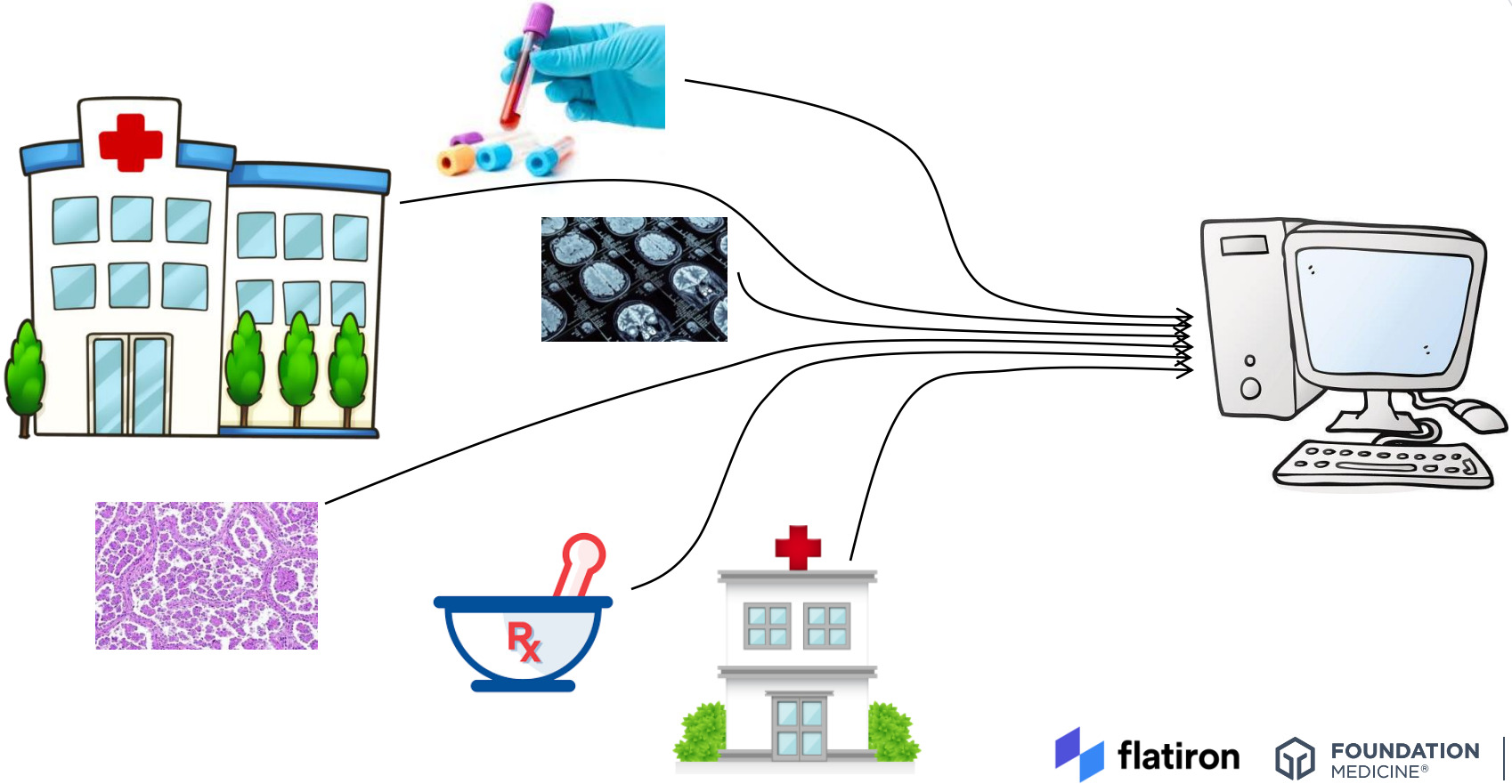
diagnostyka obrazowa

działania niepożądane

efekty

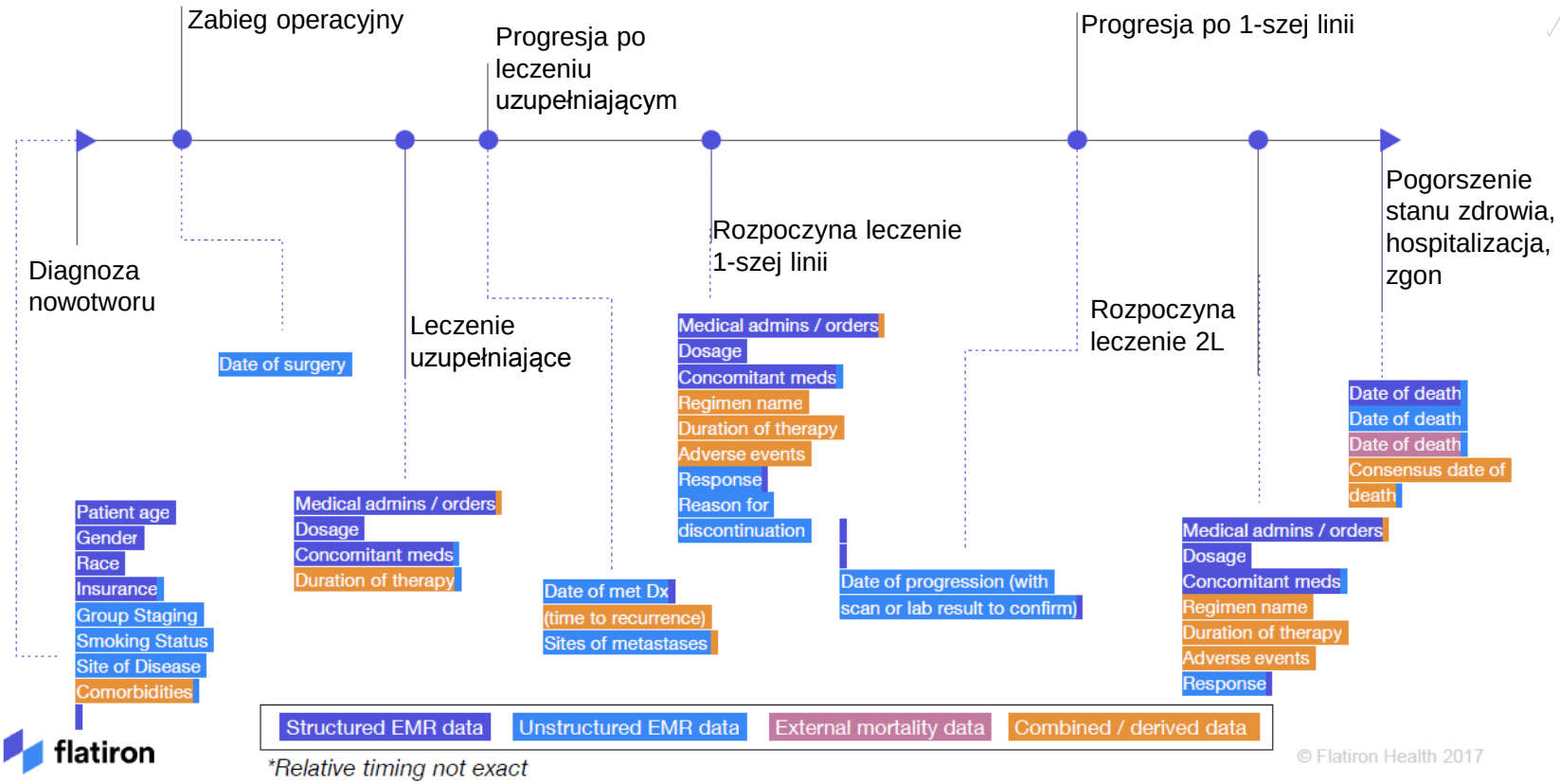
flatiron FOUNDATION MEDICINE® Roche

Miliony danych w jednym miejscu



flatiron FOUNDATION MEDICINE® Roche

Kompleksowy widok ścieżki chorego



*Relative timing not exact

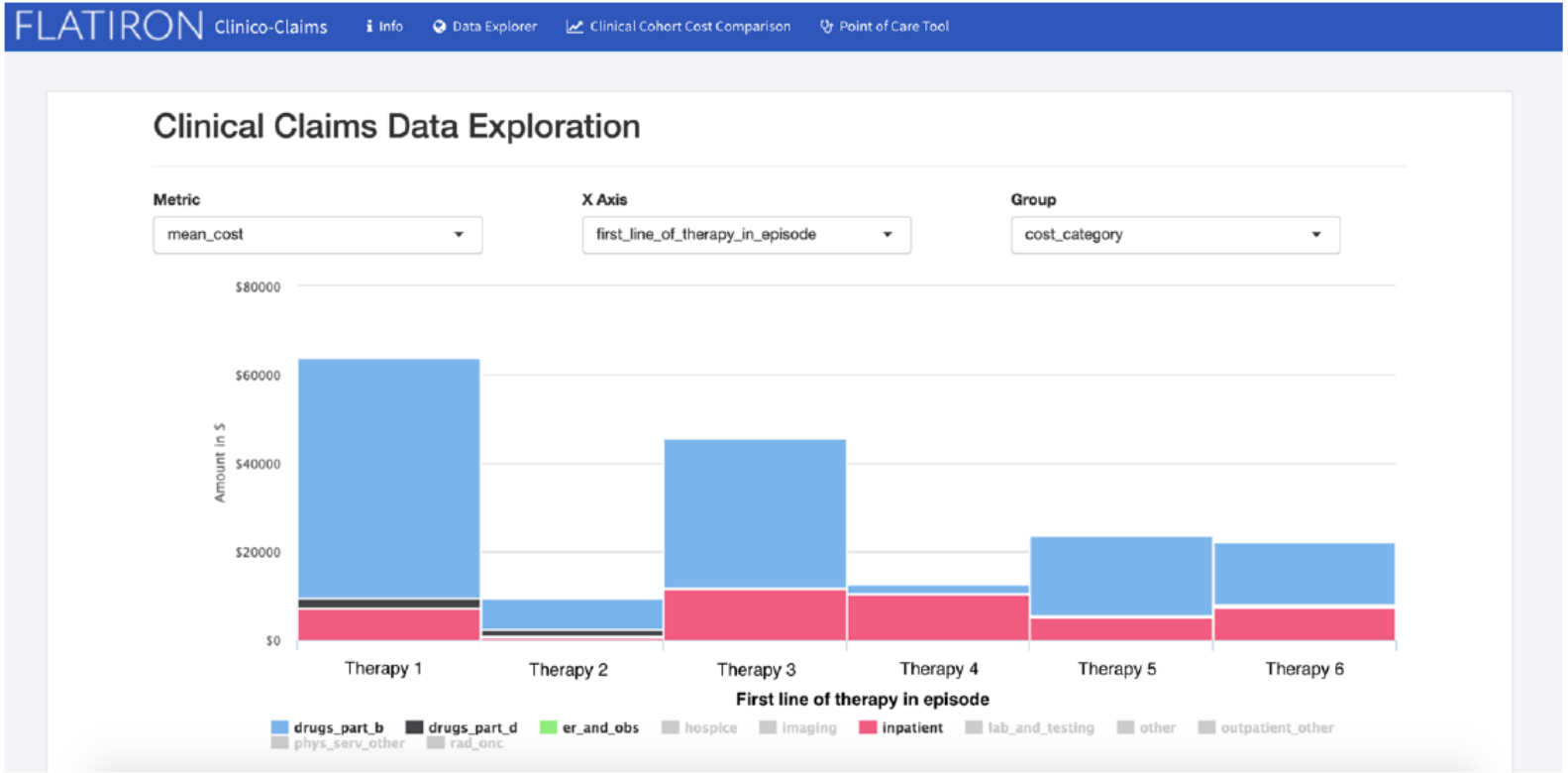
flatiron

© Flatiron Health 2017

FOUNDATION MEDICINE®

Roche

Wybór leczenia 1 linii a koszty opieki: NDRP



FOUNDATION MEDICINE®
Roche

Regulatorowa jakość danych z praktyki klinicznej (RWE)

DEVELOPMENT

- ☐ **Głębokość kliniczna**
  Ziarnistość danych umożliwiajaca interpretację i kontekstualizację danych
- ☐ **Kompletność**
  Włączenie wszystkich danych umożliwia dogłębne zrozumienie ścieżki i doświadczenia chorych
- ☐ **Obserwacja w czasie**
  Możliwość analizy historii leczenia i śledzenia ścieżki chorego
- ☐ **Monitorowanie jakości**
  Procesy zapewniające dokładność i jakość danych
- ☐ **Punktualność / „świeżość" danych**
  Dane zbierane i analizowane na bieżąco pozwalają na wnioski o znaczeniu praktycznym
- ☐ **Skala**
  Wydajne przetwarzanie danych i modele, które ewoluują razem ze standardami leczenia
- ☐ **Reprezentatywność**
  Możliwość uogólnienia danych z analizowanej kohorty na szerszą populację chorych
- ☐ **Pochodzenie danych**
  Możliwość śledzenia żródeł wszystkich danych

DEFINING RWE

RWE is derived from the data of patients treated in real world

retrospective) account of the clinical narrative, it provides contextual details and longitudinal follow-up for outcomes. The

flatiron FOUNDATION MEDICINE® Roche

Partnerstwo Publiczno - Prywatne

The Oncologist®

Lung Cancer

Characteristics of Real-World Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated with Nivolumab and Pembrolizumab During the Year Following Approval

Sean Khozin,[a] Amy P. Abernethy,[b] Nathan C. Nussbaum,[b] Jizu Zhi,[a] Melissa D. Curtis,[b] Melisa Tucker,[b] Shannon E. Lee,[b] David E. Light,[b] Anala Gossai,[b] Rachael A. Sorg,[b] Aracelis Z. Torres,[b] Payal Patel,[b] Gideon Michael Blumenthal,[a] Richard Pazdur[a]

[a]U.S. Food and Drug Administration, Silver Spring, Maryland, USA; [b]Flatiron Health, New York, New York, USA

Disclosures of potential conflicts of interest may be found at the end of this article.

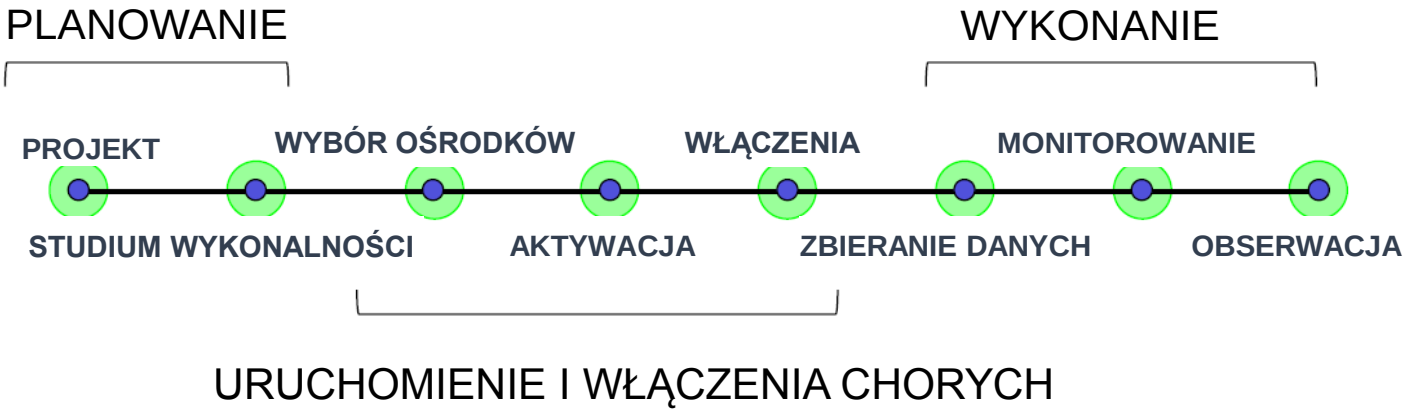
Key Words. Non-small cell lung cancer • Nivolumab • Pembrolizumab • Demography • Electronic health records

Abstract

Background. Evidence from cancer clinical trials can be difficult

study, outcome measurement was demographic and treat-

RWE w procesie badań klinicznych



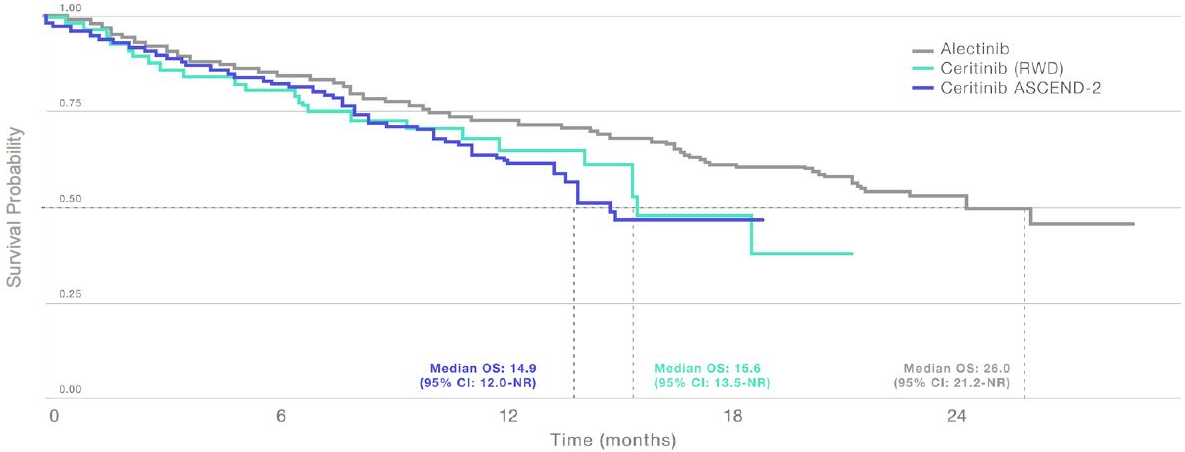
flatiron

© Flatiron Health

FOUNDATION MEDICINE®

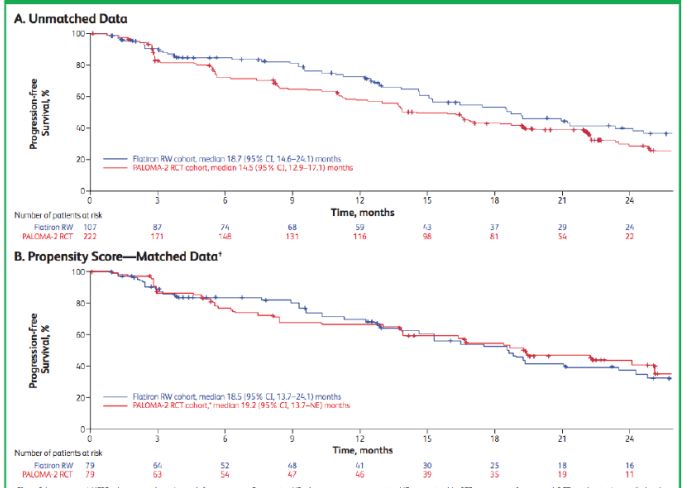
Roche

Dane RWE jako ramię kontrolne badania



Adapted from Davies J, Martinec M, Martina R, Delmar P, Coudert M, Bordogna W, Golding S, Crane G. Retrospective indirect comparison of alectinib phase II data vs ceritinib real-world data in ALK+ NSCLC after progression on crizotinib. European Lung Cancer Conference (ELCC). May 5-8, 2017; Geneva Switzerland

Figure 2: Progression-Free Survival in Patients Receiving First-Line Letrozole Therapy For HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer



CI=confidence interval; HER2=human epidermal growth factor receptor 2–negative; HR+=hormone receptor–positive; NE=not estimable; PFS=progression-free survival; RCT=randomized controlled trial; RW=real-world.

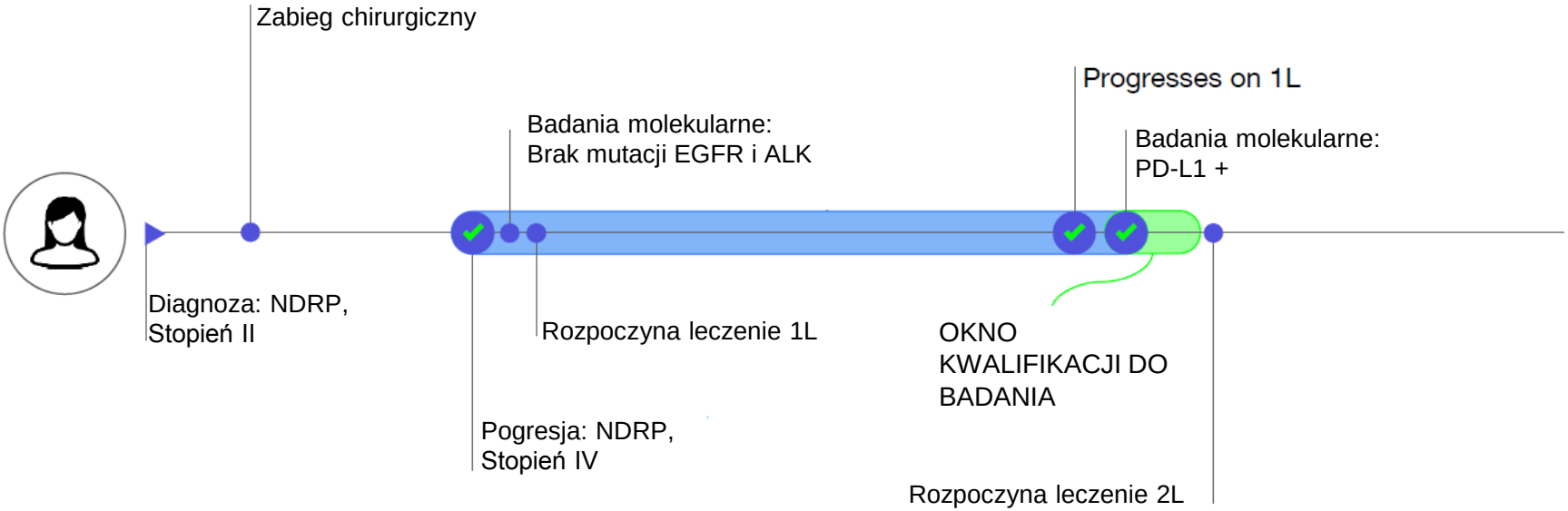
* Intent-to-treat population.

* Caliper width = 0.10.

FOUNDATION MEDICINE®

Roche

Bieżąca analiza danych identyfikuje potencjalnych kandydatów do badań klinicznych



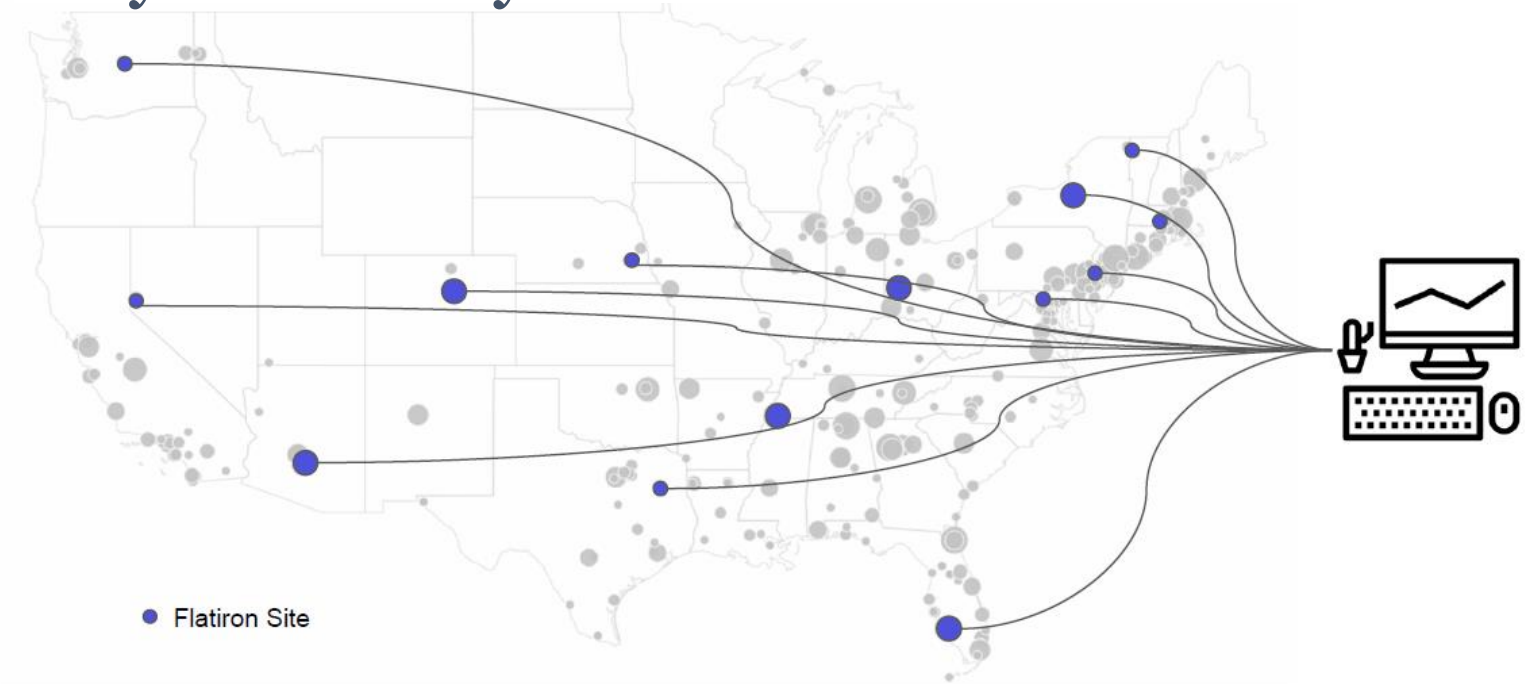
flatiron

© Flatiron Health 2017

FOUNDATION MEDICINE®

Roche

Centralne monitorowanie badania z dostępem do danych źródłowych



flatiron

© Flatiron Health 2017

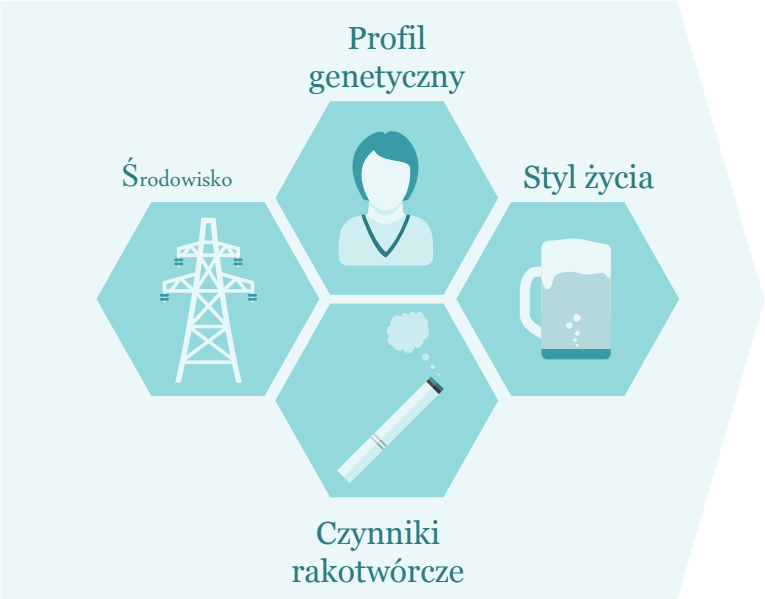
FOUNDATION MEDICINE®

Roche

Personalizowanie leczenia w onkologii

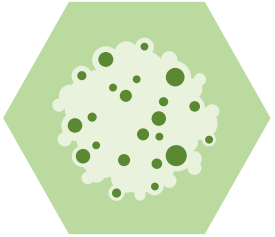
Raki są chorobami genomu

Etiologia



Zmiany genomowe

Rak



FOUNDATION MEDICINE®
Roche

W przeszłości leczono wszystkich w jeden sposób. Po odkryciu biomarkerów i terapii celowanych możliwe jest leczenie pewnych **grup pacjentów** w bardziej precyzyjny sposób.

Historycznie

Na podstawie miejsca powstania nowotworu

Terapie dobrane na podstawie narządu, z którego wywodzi się nowotwór, stopnia zaawansowania i typu histologicznego.

Ostatnio

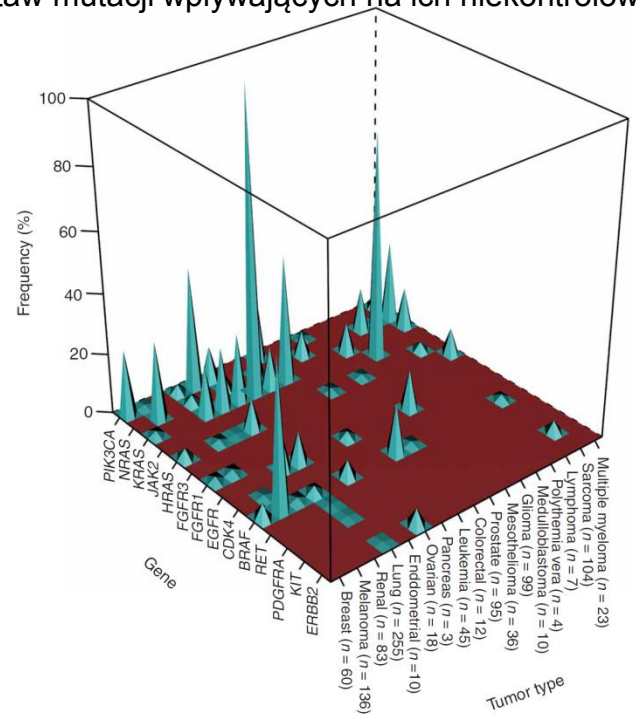
Na podstawie biomarkerów

Terapie dobrane na podstawie jednego lub kilku biomarkerów.

FOUNDATION MEDICINE® | Roche

Genetyczne zróżnicowanie i złożoność nowotworów wymagają szerokiego spojrzenia

W każdym guzie nowotworowym dochodzi do mutacji wielu różnych genów i komórka raka zawieracją indywidualny zestaw mutacji wpływających na ich niekontrolowany wzrost



.... dlatego należy zrozumieć cały mechanizm powstawania nowotworu, w którym bierze udział wiele genów

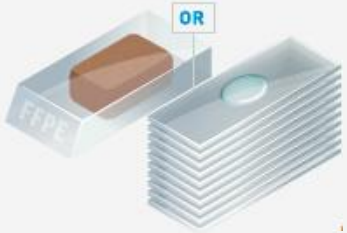
FOUNDATION MEDICINE®

Roche

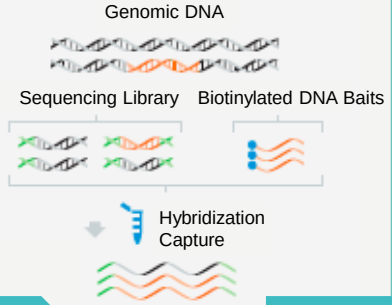
Profilowanie genomowe nowotworów

Proces pre-analityczny

Poroces post-analityczny



Ekstrakcja



Skwencjonowanie

Analiza i interpretacja

1) Ekstrakcja DNA/RNA

2) Przygotowanie

3) Analiza
Zaawansowana informatyka biologiczna

4) Raport
Źródła wiedzy klinicznej i o biologii raków

FOUNDATION MEDICINE®
Roche

Następny krok

Ostatnio

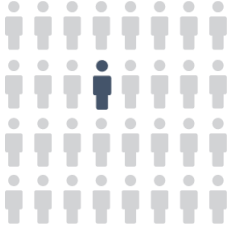
Na podstawie biomarkerów

Terapie dobrane na podstawie jednego lub kilku biomarkerów.

Teraz

Na podstawie profilowania genomowego

Terapie dobrane na podstawie indywidualnego profilu zmian w genomie nowotworu chorego.

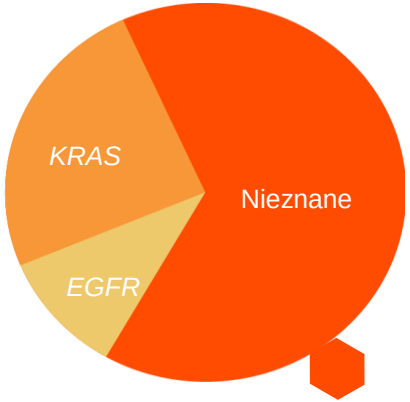


FOUNDATION MEDICINE®

Identyfikuje się coraz więcej genów związanych z nowotworami potencjalnie„targetable” tj. podlegających postępowaniu terapeutycznemu[1–7]

Klinicznie istotne mutacje kierujące zidentyfikowane u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca [7]

2000



2004

Zaadaptowano z Pao and Girard 2011[7]

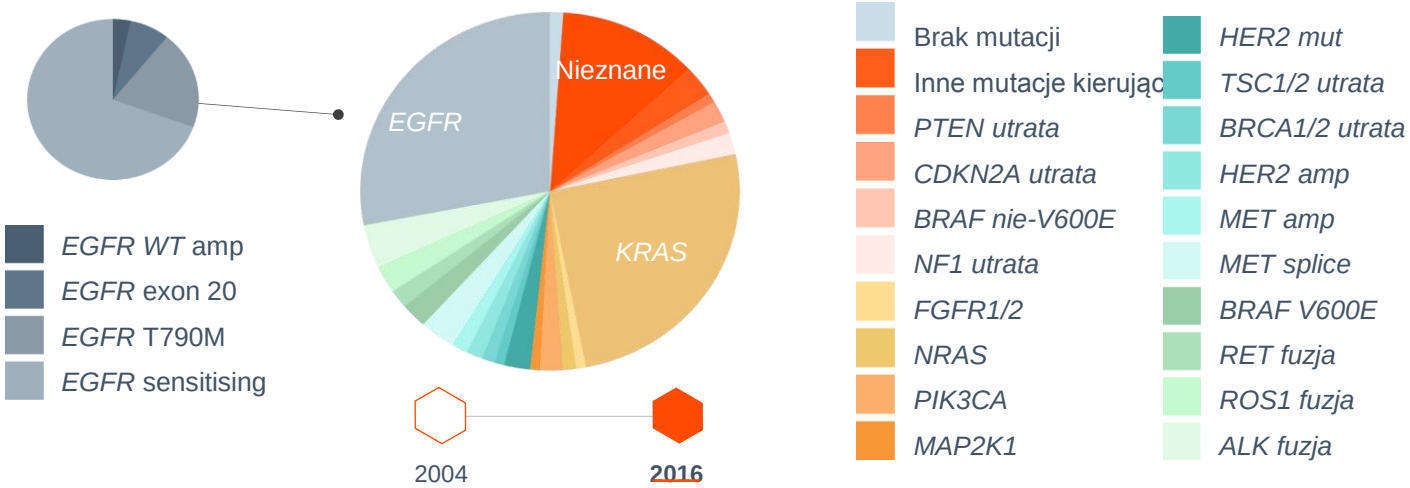
[W 2003] idea, że wszystkie zmienione geny w chorobie nowotworowej mogą zostać zidentyfikowane na podstawie par nukleotydów brzmiała jak science fiction.[5]

1. Drilon A et al. Clin Cancer Res 2015; 21:3631–3639.
2. Pao W and Hutchinson KE. Nat Med 2012; 18:349–351.
3. Wheeler DA and Wang L. Genome Research 2013; 23:1054–1062.
4. Tamborero D et al. Sci Rep 2013; 3:2650.
5. Vogelstein B et al. Cancer genome landscapes. Science 2013; 339:1546–1558.
6. Hirsch FR et al. Lancet 2016; 388:1012–1024.
7. Pao W and Girard N. Lancet Oncol 2011; 12:175–180

FOUNDATION MEDICINE®
Roche

Identyfikuje się coraz więcej genów związanych z nowotworami potencjalnie„targetable” tj. podlegających postępowaniu terapeutycznemu[1–7]

Klinicznie istotne mutacje kierujące zidentyfikowane u chorych na gruczołowego raka płuca*[8]



*Pacjenci, u których wykonano profilowanie genomowe między styczniem 2014 a marcem 2016

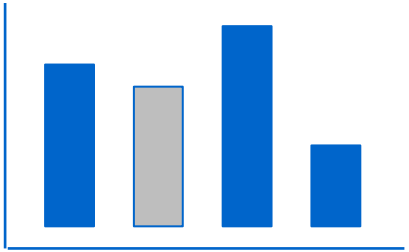
Jordan et al. 2017[8]

© 2017 American Association for Cancer Research

1. Drilon A et al. Clin Cancer Res 2015; 21:3631–3639.
2. Pao W and Hutchinson KE. Nat Med 2012; 18:349–351.
3. Wheeler DA and Wang L. Genome Research 2013; 23:1054–1062.
4. Tamborero D et al. Sci Rep 2013; 3:2650.
5. Vogelstein B et al. Cancer genome landscapes. Science 2013; 339:1546–1558.
6. Hirsch FR et al. Lancet 2016; 388:1012–1024.
7. Pao W and Girard N. Lancet Oncol 2011; 12:175–180.
8. Jordan EJ et al. Cancer Discov 2017; 6:596–609.

FOUNDATION MEDICINE®
Roche

Analiza danych genomowych i klinicznych



zaawansowana analiza zintegrowanych baz danych

FOUNDATION MEDICINE®

180 000
genomów nowotworów

Roche

badania kliniczne

FLATIRON

dane o leczeniu i
wynikach X 100 000
chorych

Multivariate Model of NSCLC Patient Duration on Nivolumab

Source	PValue
BRAFMutant	0.00731
STK11Mutant	0.01775
ROS1Mutant	0.20788
EGFRMutant	0.31237
Gender	0.42628
GroupStageGrouped	0.47475
LineNumber	0.69868
ALKMutant	0.71238
TumorTypeGrouped	0.80062
Race	0.83464
AgeAtDiagnosis	0.84641
KRASMutant	0.90278
SmokingStatus	0.99968

- Cox Proportional Hazard Model, TMB vs. duration on Nivo

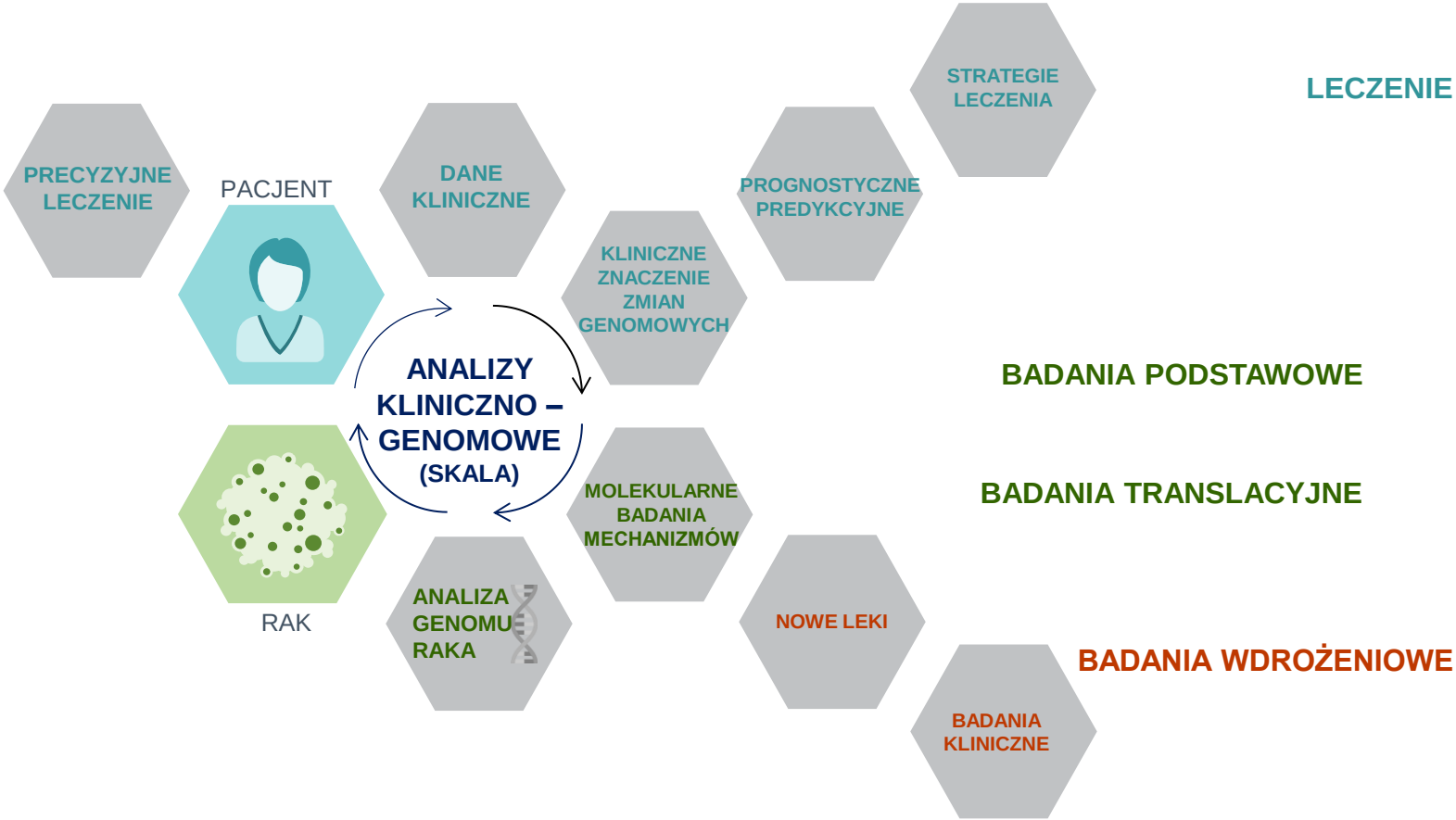
Only two significant predictors: *STK11* and *BRAF* status

Level1	/Level2	Risk Ratio	Prob>Chisq	Lower 95%	Upper 95%
STK11_WT	STK11_Mutant	0.4105321	0.0178*	0.2074427	0.8506068
STK11_Mutant	STK11_WT	2.4358631	0.0178*	1.1756313	4.8206088

Level1	/Level2	Risk Ratio	Prob>Chisq	Lower 95%	Upper 95%
BRAF_WT	BRAF_Mutant	8.0381032	0.0073*	1.5877766	146.90607
BRAF_Mutant	BRAF_WT	0.1244075	0.0073*	0.0068071	0.6298115

Presented by Phil Stephens, AACR 2017

INTEGRACJA NAUKI I OPIEKI ONKOLOGICZNEJ



W Polsce

- Sieć dużych ośrodków onkologicznych
- Scentralizowany system
- Doświadczenie i wysokie kompetencje w badaniach klinicznych
- Doświadczenie i wysokie kompetencje IT
- Bezpieczeństwo danych
- Potrzeba inwestycji
- Partnerstwo publiczno-prywatne

Doing now what patients need next